



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Características clínicas y evolutivas de los pacientes con melanoma cutáneo en función del ámbito médico de diagnóstico

- CRISTINA GÓMEZ FERNÁNDEZ-

Madrid, 2017



Doña Dulce María Arranz Sánchez, Doctora en Medicina

y

D. Matías Mayor Arenal, Doctor en Medicina y Profesor Asociado de
Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de la Universidad Autónoma de
Madrid

CERTIFICAN: Que el trabajo de tesis doctoral: “**Características clínicas y evolutivas de los pacientes con melanoma cutáneo en función del ámbito médico de diagnóstico**”, ha sido realizado bajo su dirección por Dña. Cristina Gómez Fernández y reúne los requisitos de originalidad y rigor metodológico necesarios para ser presentado como Memoria de Tesis Doctoral

Para que conste donde proceda, en cumplimiento de las disposiciones vigentes,
se expide este certificado en Madrid, el 23 de marzo de 2017

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dulce M^a Arranz, co-directora de esta tesis, por la continua ayuda que me ha prestado, por su paciencia y por el tiempo dedicado a las aportaciones en este trabajo. Al Dr. Matías Mayor, co-director de esta tesis, por animarme a ser doctora y facilitarme el camino.

Al Dr. Ángel Pizarro, el mentor de este proyecto, por su incomparable capacidad de trabajo y de ideas, y por despertar en mí la curiosidad investigadora.

A Jose Luis Valencia y María Villeta, profesores de la Escuela Universitaria de Estadística de la Universidad Complutense, por su esfuerzo con el estudio estadístico.

Al Dr. Mariano Casado, para el que nunca tendré suficientes palabras de agradecimiento por su confianza en mí y por su cariño durante estos años. Gran intelectual, pero sin duda, una de las mejores personas que he conocido. Jefe, sólo espero no decepcionarte nunca.

Al Dr. Pedro Herranz y al Dr. Raúl de Lucas, por ser ante todo amigos antes que jefes. A Marta Feito y a Elena Sendagorta, mis compañeras, confidentes y cómplices. A Ander Mayor, por ayudarme también con este trabajo, gracias de nuevo. A Ana Rodríguez, por estar presente aún en la distancia. A la Dra. Carmen Vidaurrázaga y al resto de mis compañeros de Dermatología del Hospital La Paz, por los años de aprendizaje y buenos ratos, os llevo a todos conmigo.

A mis amigos y en especial a Pili, por sus consejos para esta tesis, pero sobre todo, por ser como una hermana.

A mi hermano Fonso, porque siempre he sabido que no he podido tener un mejor ejemplo en la vida, gracias por cuidarme tanto. A Eli, porque llegaste para quedarte.

A mis padres, por vuestro esfuerzo y sacrificio, por enseñarme que todo se puede conseguir con voluntad y trabajo. A mi madre, siempre presente en los malos momentos; a mi padre, por recordarme tantas veces que “sólo lo que cuesta es lo que vale”. Gracias por no soltarme la mano en ninguna de las situaciones que hemos vivido juntos, nunca podré devolveros tanto amor. Este trabajo también es vuestro.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Melanoma: ¿un tumor del que nadie debería morir?	19
1.1.1. Epidemiología.....	20
1.1.1.1. Evolución de la incidencia y mortalidad en las últimas décadas.	20
1.1.1.2. Melanomas finos: no siempre indolentes.....	22
1.1.1.3. Melanomas gruesos: seguimos llegando tarde con demasiada frecuencia..	24
1.1.2. Factores de riesgo.	24
1.1.3. Subtipos de melanoma.....	27
1.1.3.1. Clasificación clínico-patológica clásica.....	27
1.1.3.2. Nuevas clasificaciones moleculares con orientación terapéutica.....	29
1.1.4. Historia natural del melanoma, un tumor con alta capacidad letal.....	32
1.1.4.1. Melanoma de novo versus melanoma sobre nevus melanocítico previo	32
1.1.4.2. Crecimiento radial versus crecimiento vertical.....	33
1.1.4.3. Crecimiento lento versus crecimiento rápido.	34
1.1.4.4. Modelos de diseminación del melanoma y su relevancia clínica.	35
1.1.5. Factores pronósticos ligados al melanoma primario.	36
1.1.6. Diagnóstico, estudio de extensión y estadiaje del paciente con melanoma primario: el papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela	37
1.1.7. Tratamiento del melanoma.	43
1.1.7.1. Melanoma primario sin diseminación clínica (estadios 0, I y II)	43
1.1.7.1.1. Cirugía del melanoma primario y tratamientos alternativos en casos seleccionados.....	43
1.1.7.2. Melanoma con diseminación loco-regional linfática (estadio III). Tratamiento adyuvante: un reto pendiente.....	45
1.1.7.3. Melanoma con diseminación sistémica (estadio IV).	46
1.1.7.3.1. Varias décadas sin avances: la Dacarbacina como referencia.	46
1.1.7.3.2. Tratamientos dirigidos a dianas moleculares: grandes esperanzas, grandes frustraciones	47
1.1.7.3.3. Inmunoterapia: opciones reales de curación para algunos pacientes	48
1.1.7.3.4. Metastasectomía y radioterapia en casos seleccionados.....	49
1.1.7.3.5. Futuro del tratamiento del melanoma diseminado: ¿combinaciones con la eficacia deseable y a un coste asumible?.....	50
1.1.8. Seguimiento del paciente con melanoma	51
1.1.8.1. Vigilancia relacionada con la aparición de nuevos melanomas primarios..	51

1.1.8.2. Vigilancia en relación con la recurrencia loco-regional y la diseminación sistémica.....	51
1.1.9. Diagnóstico precoz del melanoma: retos pendientes.....	52
1.1.9.1. El diagnóstico precoz del melanoma puede salvar vidas y reducir costes. .52	
1.1.9.2. Cribado poblacional del melanoma: ¿es una opción viable y recomendable?	54
1.1.9.3. Problemática del diagnóstico diferencial clínico del melanoma en sus fases iniciales	56
1.1.9.3.1. Nevus melanocíticos como simuladores de melanoma y melanomas sin hallazgos clínicos de sospecha	56
1.1.9.3.2. Lesiones no melanocíticas pigmentadas simuladoras de melanoma y melanomas que simulan lesiones no melanocíticas pigmentadas	57
1.1.9.3.3. La especial dificultad de las lesiones poco o nada pigmentadas	58
1.1.9.3.4. Reglas ABCD, ABCDE y los 7 puntos de MacKie	58
1.1.9.3.5. Utilidad de la vigilancia basada en controles fotográficos panorámicos....	60
1.1.9.3.6. Limitaciones de la exploración visual: nace la dermatoscopia.....	60
1.2. Dermatoscopia: un avance relevante para la detección precoz del melanoma	61
1.2.1. Concepto, técnica e instrumentos	61
1.2.2. Dermatoscopia manual: una nueva perspectiva morfológica que mejora nuestra precisión diagnóstica. Limitaciones	62
1.2.3. Dermatoscopia digital: el valor potencial de la perspectiva evolutiva	63
1.2.4. Nuevas técnicas diagnósticas complementarias y alternativas a la dermatoscopia: retos y limitaciones	64
1.3. Diagnóstico precoz del melanoma en el siglo XXI: de la autoexploración a la Consulta de Lesiones Pigmentadas.....	64
1.3.1. Importancia y limitaciones de la autovigilancia.	64
1.3.2. Diagnóstico oportunista por médicos no dermatólogos y dermatólogos generales. ..65	
1.3.3. Vigilancia dermatológica regular en pacientes de riesgo de melanoma.	66
1.3.4. Vigilancia dermatológica avanzada en pacientes de riesgo elevado de melanoma:la Consulta de Lesiones Pigmentadas.....	66

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	71
2.2. HIPÓTESIS.....	72
2.3. OBJETIVOS	72
3. MATERIAL Y MÉTODOS	73
3.1. Diseño del estudio	75
3.2. Ámbito y periodo del estudio.....	75
3.3. Población de estudio	75
3.3.1. Criterios de inclusión.....	75
3.3.2. Criterios de exclusión	76
3.4. Criterios de búsqueda de los tumores y recogida de la información	76
3.5. Descripción de las variables del estudio	77
3.6. Plan de trabajo.....	83
3.7. Estudio estadístico	84
4. RESULTADOS	87
4.1. Características globales de los melanomas cutáneos extirpados en el Hospital Universitario La Paz (del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2013) y en el Hospital Universitario Infanta Sofía (del 1 de febrero de 2008 al 31 de diciembre de 2013). (tablas 4.1 y 4.2).....	90
4.1.1. Datos más destacables de la serie	90
4.1.2. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.1)	91
4.1.3. Relación entre la edad y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.2)	91
4.2. Características de los melanomas cutáneos según el periodo temporal de extirpación. Evaluación de los cambios con la evolución de los años. (tabla 4.3)	92
4.2.1. Periodo 1 (1998- 2001).....	92
4.2.2. Periodo 2 (2002-2005).....	93
4.2.3. Periodo 3 (2006- 2009).....	94
4.2.4. Periodo 4 (2010-2013).....	94
4.2.5. Comparación entre cuatrienios	95
4.3. Características de los melanomas según el ámbito asistencial en el que se decidió su extirpación. (tabla 4.4).....	96
4.3.1. Médicos no dermatólogos.....	96
4.3.2. Dermatólogos Generales.....	97
4.3.3. Consulta de Lesiones Pigmentadas.....	97
4.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales	98

4.4. Características de los melanomas extirpados sin sospecha diagnóstica específica de melanoma (tablas 4.5, 4.6 y 4.7)	99
4.4.1. Características globales de este subgrupo: (tabla 4.5).....	99
4.4.1.1. Comparación con los MM extirpados con sospecha diagnóstica	100
4.4.2. Características según el periodo temporal de extirpación. (tabla 4.6).....	101
4.4.2.1. Periodo 1 (1998- 2001)	101
4.4.2.2. Periodo 2 (2002-2005)	102
4.4.2.3. Periodo 3 (2006- 2009)	103
4.4.2.4. Periodo 4 (2010-2013)	103
4.4.2.5. Comparación por periodos	104
4.4.3. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación. (tabla 4.7) ...	104
4.4.3.1. Médicos no dermatólogos	104
4.4.3.2. Dermatólogos generales.....	105
4.4.3.3. Consulta de lesiones pigmentadas	106
4.4.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales	106
4.5. Características de los melanomas detectados en la primera evaluación del paciente en la Consulta de Lesiones Pigmentadas. (tabla 4.8).....	107
4.5.1. Características globales de este subgrupo	108
4.5.2. Comparación con los melanomas diagnosticados en otros ámbitos no CLP.....	108
4.6. Características de los melanomas en pacientes con múltiples nevus, detectados en CLP comparados con el resto de MM. (tabla 4.9)	109
4.6.1. Características globales de este subgrupo	109
4.6.2. Comparación con los melanomas diagnosticados en otros ámbitos no CLP.....	109
4.7. Características globales de los melanomas finos invasores (Breslow 0.01 mm a 1mm) (tablas 4.10 y 4.11)	110
4.7.1. Características globales de este subgrupo	110
4.7.2. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.10)	111
4.7.3. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación (tabla 4.11) ...	111
4.7.3.1. Médicos no dermatólogos	111
4.7.3.2. Dermatólogos generales.....	112
4.7.3.3. Consulta de lesiones pigmentadas	112
4.7.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales	113
4.8. Características globales de los melanomas no invasores (tablas 4.12 y 4.13).....	113
4.8.1. Características globales de este subgrupo	113

4.8.1.1. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas (tabla 4.12)	113
4.8.2. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación (tabla 4.13) ..	114
4.8.2.1. Médicos no dermatólogos	114
4.8.2.2. Dermatólogos generales	114
4.8.2.3. Consulta de lesiones pigmentadas	114
4.8.2.4. Comparación entre ámbitos asistenciales	115
4.9. Tablas y gráficos.....	117
4.10. Análisis de la supervivencia	180
4.10.1. Supervivencia global	180
4.10.2. Análisis univariante de la supervivencia	181
4.10.3. Análisis multivariante de la supervivencia	185
5. DISCUSIÓN.....	187
5.1. Datos globales de la serie que invitan a la reflexión	189
5.1.1. El aumento en el número de melanomas, ¿es real o artefacto?	189
5.1.1.1. Aumento de los melanomas invasores finos y de los MM in situ.....	189
5.1.1.2. Estabilidad en el número absoluto de MM gruesos.	190
5.1.1.3. ¿Estamos haciendo sobrediagnóstico?.....	192
5.1.2. Hallazgos demográficos destacables de la serie.	194
5.1.2.1. ¿Están los varones más concienciados acerca del cáncer de piel si se siguen en un ámbito especializado?	194
5.1.2.2. Pacientes de mayor edad: seguimos llegando tarde a su diagnóstico.	195
5.1.3. Características evolutivas destacables.....	196
5.1.3.1. Supervivencia global de los pacientes diagnosticados de melanoma en el área V de la Comunidad de Madrid.	196
5.1.3.2. El riesgo de nuevos MM persiste de por vida: argumento para el seguimiento clínico.....	198
5.2. Diferencias evidentes entre los melanomas en función del ámbito médico de extirpación: a mayor especialización, mejor pronóstico.....	199
5.3. Melanomas extirpados sin sospecha previa. ¿Es posible mejorar nuestra precisión diagnóstica?.....	201
5.3.1. Tipos de errores diagnósticos encontrados. Trascendencia de unos y otros.....	201
5.3.2. Evolución de los pacientes con errores diagnósticos.....	203
5.3.3. Propuesta de mejoras en formación y tiempo de consulta en ámbitos no CLP. Reflexión interna, ¿en qué podemos mejorar?	203

5.4. Resultados destacables de la Consulta de Lesiones Pigmentadas.....	205
5.4.1. Melanomas diagnosticados en las CLP que pasaron inadvertidos en otros ámbitos ...	205
5.4.2. Melanomas detectados en pacientes en seguimiento por múltiples nevus melanocíticos	206
5.4.2.1. Apenas hay casos de MM acrales	211
5.4.2.2. Ausencia casi completa de MN en seguimiento ¿qué significado tiene?	211
5.4.3. Propuesta de seguimiento en CLP de pacientes de alto riesgo	212
 6. CONCLUSIONES.....	 217
 7. BIBLIOGRAFÍA.....	 221

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO

- **ADYUV:** Adyuvante
- **BSGC:** Biopsia selectiva de ganglio centinela
- **Cg:** Congénito
- **CLP:** Consulta de Lesiones Pigmentadas
- **DIAGN:** Diagnóstico
- **DG:** Dermatólogo general
- **EPL:** Microscopía de epiluminiscencia, dermatoscopia
- **EXT:** Extensión
- **FCR:** Fase de crecimiento radial
- **FCV:** Fase de crecimiento vertical
- **LM:** Lentigo maligno
- **MAP:** Médico de Atención Primaria
- **MG:** Médico no dermatólogo.
- **MES:** Melanoma de extensión superficial
- **MLA:** Melanoma lentiginoso acral
- **MM:** Melanoma
- **MMII:** Miembros inferiores
- **MMSS:** Miembros superiores
- **MN:** Melanoma nodular
- **MsLM:** Melanoma sobre lentigo maligno
- **SG:** Supervivencia global
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad
- **TTO:** Tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MELANOMA: ¿UN TUMOR DEL QUE NADIE DEBERÍA MORIR?

Sin duda, el objetivo actual en la “lucha contra el melanoma” es que nuestros pacientes no mueran por este cáncer, no mueran por melanoma. Ya en 1985, Albert Bernard Ackerman abogó por un esperanzador reto para los facultativos y no sólo para los dermatólogos, consistente en la exéresis precoz de aquellas lesiones compatibles con melanomas “iniciales” que el autor describía como “planos”, ya que es en esta temprana fase cuando la extirpación supone, en la mayor parte de los casos, la curación¹.

Pero a día de hoy, 32 años después de aquella editorial, el motivo y objetivo principal de este trabajo sigue siendo describir los factores que pueden influir en el diagnóstico precoz y en el consiguiente mejor pronóstico de este cáncer que sólo en el año 2008 causó el fallecimiento de más de 20.000 pacientes en Europa².

Una reciente revisión acerca de los patrones epidemiológicos de la incidencia de cáncer en los Estados Unidos (EEUU) arroja datos reveladores sobre la tendencia poblacional observada. Así, mientras la incidencia de los de pulmón, colorrectal o próstata está disminuyendo, la de otros como el de mama se mantiene similar. En contraste con esta estabilidad o tendencia a disminuir de la mayor parte de los tipos de cáncer, en el periodo 2007-2011 se observó un aumento en la incidencia para ambos sexos de los de tiroides, hígado y melanoma cutáneo, los de mayor aumento entre otros³. En una reciente publicación de EEUU, se estima que el cáncer que va a presentar mayor aumento de incidencia en la población blanca va a ser el melanoma⁴. La incidencia global proyectada para el 2025 se estima en 317.000 nuevos casos frente a los 200.000 que hubo en 2008^{5,6}.

El MM es probablemente el mejor ejemplo de tipo de cáncer en el que un diagnóstico precoz va a ser determinante para asegurar que se pueda alcanzar un tratamiento curativo. Un paciente con un MM de Breslow <1 mm tiene una tasa de supervivencia a los 5 años del 94%, pero ésta disminuye al 49% en los casos de Breslow >4 mm. La clave para disminuir la mortalidad por esta enfermedad radica en reconocer el MM en estadios iniciales⁷.

Pero entonces, la cuestión es: ¿qué estamos haciendo mal? o ¿qué no estamos haciendo? Para poder dar una respuesta retomamos la editorial de Bernard Ackerman que finaliza con esta frase: “*Con grandes esperanzas y convicciones firmes, ningún paciente debería seguir muriendo por melanoma*”¹. En el año 2017, 32 años después de esta esperanzadora afirmación, seguimos trabajando para demostrar que esto es factible y que mediante la puesta en marcha de diferentes estrategias deberíamos poder influir en la supervivencia de los pacientes a los que diagnosticamos un melanoma.

En primer lugar, es obvio que el subgrupo de melanomas nodulares supone un auténtico reto para el clínico, tanto en su diagnóstico precoz como en la educación poblacional para su detección y para realizar una consulta precoz. Por ello, deberían se deberían intensificar las campañas de educación sanitaria en la población para que sean los propios pacientes quienes sean capaces de percibir lesiones cutáneas sospechosas y consulten de inmediato.

Por otro lado, creemos que un pilar fundamental para el diagnóstico precoz de los pacientes de mayor riesgo es su seguimiento en el contexto de consultas específicas, y en esta línea, el objetivo principal de las CLP de los Hospitales Universitarios La Paz e Infanta Sofía es la detección temprana de MM en estos pacientes. Hemos pretendido en este trabajo analizar si el modo de trabajo de una CLP influye en el pronóstico de los pacientes valorados en la misma, en comparación con su diagnóstico en otros ámbitos.

1.1.1. Epidemiología.

1.1.1.1. Evolución de la incidencia y mortalidad en las últimas décadas.

La incidencia del melanoma (MM) está aumentando en las últimas cuatro décadas hasta el punto de llegar a hablarse de una verdadera “epidemia” en países industrializados con mayoría de raza blanca, estimándose un incremento anual de incidencia del 3-7% que varía según poblaciones, lo que equivale a doblar las tasas cada 10-20 años^{5,8}.

La incidencia global está aumentando más rápido que la de cualquier otro tumor sólido con 160.000 casos nuevos al año y 48.000 muertes (45% ocurren en Europa)^{8,9}.

La mayor incidencia del mundo se da en Queensland (Australia) con 56 casos por cada 100000 hombres-año y 41 casos por cada 100000 mujeres-año⁹.

En EEUU es el 5º cáncer más frecuente en hombres (25.4 casos por cada 100.000 hombres-año) y el 6º en mujeres (16.9 casos por cada 100.000 mujeres-año) y es uno de los más frecuentes entre adolescentes y adultos jóvenes. La incidencia aumentó de manera constante, con un incremento más rápido que la de cualquier otro cáncer¹⁰ desde 1975 a 2012, con una tasa media de 3.2% en hombres y 2.4% en mujeres^{9,11-13}. Hasta 2012, el último año del que hay datos disponibles en EEUU, la incidencia en EEUU aumentó sobre todo debido a los casos en los mayores de 50 años y especialmente en hombres, con recientes disminuciones en adultos jóvenes¹⁴, con 67.753 personas diagnosticadas de MM ese año. La Sociedad Americana de Cáncer estima que en 2016 se diagnosticaron 76.380 casos de MM invasores y 68.480 de MM in situ¹¹.

Se ha apreciado una tendencia a la disminución de la incidencia en adultos jóvenes de entre 25-49 años, tanto en Australia como en EEUU, que podría ser a causa de los cambios de comportamiento en la exposición solar^{5,9,14}.

En Europa, el MM fue el séptimo cáncer en orden de frecuencia en el año 2012, suponiendo el 3% de los todos los nuevos diagnósticos de neoplasias¹⁵. La incidencia se está incrementando aunque varía por regiones con los valores más altos en el norte de Europa (países escandinavos y países del noroeste como Reino Unido, Irlanda y Holanda) y la menor en el sur (Grecia, Italia, Portugal y España)^{16,17}. Existe una conocida diferencia en Europa tanto en el eje Norte/Sur como en el Este/oeste, que oscila entre los 6 casos por 100.000 personas-año para el Este Europeo, los 10 casos del Sur y

los 19 del Norte del continente¹⁸. Se cree que los países mediterráneos tienen las tasas más bajas por presentar un fototipo de Fitzpatrick más alto y diferentes hábitos recreacionales⁵. Aunque hay datos esperanzadores de menores tasas en los jóvenes del norte de Europa, la incidencia aumenta en el resto del continente especialmente entre ancianos (mujeres y hombres)¹⁶.

En España, el registro nacional de melanoma cutáneo (RNMC) se creó en 1997, y en una publicación de 2013 se describieron las características de los 13.628 MM reportados en el periodo 1997-2011¹⁹. Los estudios de incidencia poblacional son escasos en España y en un reciente metaanálisis se ha descrito una tasa de incidencia global cruda de 8.82/100.000 personas-año¹⁸. Se ha descrito un incremento de la tasa de incidencia del 181,3 % en varones y del 205,3 % en mujeres. Las incidencias más altas corresponden a Tarragona en varones (6,81 %) y a Gerona en mujeres (8,24 %) y las más bajas a Canarias y a Zaragoza (3,55 y 4,27%, en mujeres y varones, respectivamente)²⁰. Como se dijo previamente, la tasa de incidencia estandarizada es baja en España en comparación con otros países europeos.

Aunque el MM supone sólo en torno al 5% del total de los cánceres de piel, provoca alrededor del 75% de las muertes por esta causa¹¹. A pesar del incremento de incidencia descrito en las últimas décadas, la mortalidad tiende a la estabilización en Australia y EEUU y en algunos países de Europa^{5,9,12}. Las tasas de mortalidad mundiales describen una mayor mortalidad en hombres que en mujeres^{2,16,21}.

En EEUU, en el año 2012, 9.251 personas fallecieron por MM en EEUU (6.013 hombres y 3.238 mujeres) estimándose que en 2016 fueron 10.130 personas. La supervivencia a los 5 años es mayor en las mujeres, incluso estratificando por estadio. La supervivencia media ha mejorado en las últimas dos décadas, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 92% para los diagnosticados de 2005 a 2011, frente al 88% de aquellos diagnosticados de 1989 a 1991¹¹. Esta mejoría en la supervivencia a los 5 años también se ha descrito en Australia¹⁶.

En Europa las tasas de mortalidad presentan notables diferencias geográficas, de manera se están incrementando en las últimas décadas en algunos países como Irlanda, Suecia, Holanda, Noruega y Portugal mientras que se están estabilizando en España, Austria, Suiza y Polonia¹⁵. En una revisión del año 2005, la tasa de mortalidad en España fue del 1,76 por 100.00 habitantes en varones y 1.26 por 100.000 en mujeres con una tendencia al alza²⁰. En los datos actualizados de un metaanálisis nacional, la tasa de mortalidad global cruda fue de 2.17 por 100.000 personas-año¹⁸.

La relación por sexos varía en función de las diferentes zonas. En aquellas con una incidencia alta de MM, como Australia y EEUU, se observa un predominio de varones pero en países con una incidencia más baja, hay una mayor tasa de mujeres⁵. En un reciente trabajo de la epidemiología del MM en Europa se describieron tasas más altas en general en mujeres¹⁷. Algunos trabajos desglosan estas tendencias: mayor incidencia de mujeres en el norte y oeste del continente y de hombres en el sur, este y centro¹². Dentro de un mismo país puede haber variaciones en función de la época, como en Alemania, donde en la década de los 70 casi dos tercios eran mujeres, mientras que en los 90 la ratio entre sexos se igualó⁵.

La edad media de diagnóstico se sitúa en los 55 años⁵. El trabajo del RNMC describió que el 56.5% eran mujeres y el 43.5% hombres, con una edad media de 57 años. La incidencia específica por grupos de edad es mayor en las edades más avanzadas y alcanza la tasa de incidencia más alta en individuos mayores de 65 años, sobre todo en varones⁵. Este aumento de incidencia en la población mayor se ha descrito de forma general en varios países. En concreto, en Australia y Nueva Gales los varones ancianos ≥ 75 años mostraron un 7.2% de incremento de incidencia por año, a pesar de la estabilización en varones jóvenes y de la disminución en mujeres jóvenes. Similares datos se han descrito en Suecia.¹⁶

Las localizaciones anatómicas varían en función del sexo. En varones, el MM es más frecuente en el tronco (sobre todo en la espalda) y en mujeres en los MMII⁵. En Alemania y en Canadá se ha descrito un aumento de la incidencia en MMSS en ambos sexos. En Nueva Zelanda, aumentó la incidencia en los MMSS en los hombres y en el tronco en las mujeres. El subtipo más frecuente es el MES en todas las series revisadas⁵.

1.1.1.2. Melanomas finos: no siempre indolentes.

La mayor parte de los denominados “MM finos” tienen buen pronóstico, pero ocasionalmente, los hay de evolución y comportamiento muy agresivos.

El criterio para definir MM fino no es universal y el espesor de invasión propuesto varía en los estudios desde 0,76 mm a 1,69 mm^{22,23}. De manera general, en este trabajo nos referiremos a MM finos o mínimamente invasores en relación a aquellos con un índice de Breslow menor de 1 mm.

En las últimas décadas se ha descrito un incremento constante en la incidencia de melanomas finos^{24,25}. En concreto, en 2004 hubo 95.880 casos de MM (55.100 invasores frente a 40.780 in situ) de los cuales el 70% tenían menos de 1 mm de espesor²⁶. Este hecho podría no ser preocupante asumiendo que teóricamente los MM en estadios iniciales, con un índice de Breslow bajo, tienen menor riesgo de metástasis y consecuentemente mejor pronóstico, pero lamentablemente, los MM finos tienen un potencial metastásico del 3-8% dependiendo de la duración del seguimiento de los pacientes y que incluso alcanza el 15% en series recientes²⁷.

Los MM finos tienen un bajo riesgo de desarrollar metástasis linfáticas, pero dado que el 70% de los MM de nuevo diagnóstico son <1 mm, estos MM suponen el 25% de los casos con metástasis linfáticas y el 30% de las muertes por MM. Aproximadamente la mitad de estos MM son ultrafinos, es decir, con un Breslow menor de 0.50 mm. En un reciente estudio en el que se analizaron sólo MM con afectación ganglionar, se observó un peor pronóstico en los que tenían un espesor ≤ 0.50 mm comparado con los de Breslow 0.51-2 mm y equiparable al pronóstico de los de espesor >2 mm²⁸. Esto pone de relevancia que estas lesiones de espesor muy fino y que debutan con afectación ganglionar, pueden tener un comportamiento biológico muy agresivo.

En la literatura están muy discutidos los escenarios concretos para la realización de BSGC en el caso de MM finos, habiendo muchos autores que apoyan su indicación en aquellos MM con un Breslow ≥ 0.75 mm y factores de riesgo asociados, aunque no es el estándar que se indica en las guías AJCC^{29,30}. Por ello, no todo MM fino es de bajo coste o morbilidad, ya que la realización de la BSGC se estima que tiene un coste que varía entre los 7.000-10.000 euros aproximadamente (valor mínimo suponiendo que el resultado fuera negativo), asociando además una potencial morbilidad a tener en cuenta en el paciente^{31,32}.

Numerosos estudios han intentado describir los factores de riesgo clínicos e histológicos para el subgrupo de MM finos con capacidad metastásica y parece que el tamaño, la regresión y la localización pueden ser factores relevantes²⁵. En el análisis de un registro de MM en Suecia y en base a la presencia de ulceración, índice de Breslow y nivel de Clark, se definieron tres grupos de riesgo en cuanto a la evolución de los MM de Breslow menor de 1 mm: un primer grupo de bajo riesgo (67,9% de los casos T1) con una mortalidad específica por MM del 1,5% a los 10 años; uno de riesgo intermedio (28,6% de los casos T1) con un 6,1% de mortalidad y finalmente, un tercero de alto riesgo (3,5% de los casos T1) con una mortalidad del 15,6% a los 10 años²⁷. De cara a mejorar el manejo de estos pacientes y, en base a varios estudios poblacionales, en una reciente revisión³³ se propone distinguir al subgrupo de pacientes con MM fino de alto riesgo de progresión en base a uno o más de los siguientes criterios: edad ≥ 45 años, espesor >0.75 mm, Clark IV-V, ulceración e índice mitótico >1 por mm^2 . De este modo, los pacientes con bajo riesgo, se manejarían de manera conservadora con escisión local del tumor con márgenes. En el caso de los pacientes considerados de alto riesgo, se les podría ofrecer la realización de BSGC y un seguimiento más intensivo, como se hace para los casos con MM más gruesos³³⁻⁴⁰.

Existe actualmente un test genético para los MM de estadios I y II que predice la probabilidad de aparición de metástasis a los 5 años, detectando así los pacientes de alto riesgo de progresión de la enfermedad⁴¹. Aún está por definir el papel de este test en la práctica clínica ya que no se ha establecido una estrategia de manejo diferente para los pacientes que tengan un resultado que implique mal pronóstico.

Un estudio llevado a cabo en Queensland, Australia, la jurisdicción con la mayor tasa de incidencia de MM del mundo, arroja resultados muy significativos sobre la importancia del subgrupo de MM finos. En dicha serie, en el periodo 2005-2009 los MM de Breslow menor de 1 mm supusieron un 68% del total y su mortalidad alcanzó el 23%, mientras que los gruesos (>4 mm) representaron el 3% del total y causaron el 14% de la mortalidad⁴². El fallecimiento de un número mayor de pacientes por MM fino que por MM grueso, debido al aumento de incidencia de los de bajo espesor, invita a no infraestimar la relevancia de este subgrupo de MM.

Incluso dentro del grupo de MM finos el diagnóstico va a ser mejor cuanto más precoz sea, y para ello es necesaria la implantación de medidas que van a acarrear un gasto sanitario tanto material como personal, pero que difícilmente puede llegar a superar el coste del tratamiento de un único melanoma fino que dé metástasis.

1.1.1.3. Melanomas gruesos: seguimos llegando tarde con demasiada frecuencia.

Los resultados epidemiológicos de largas series poblacionales ponen de manifiesto que la incidencia del MM grueso no se reduce. A pesar de la tendencia al mayor diagnóstico de lesiones finas, la incidencia de lesiones gruesas es estable o está incrementada en Australia, EEUU y algunas zonas de Europa⁴³. Esto se puede explicar, o bien por un aumento real en la incidencia de MM grueso que impide que las campañas de detección y prevención disminuyan su incidencia, o bien porque el MM fino sobre el que actuamos no es el precursor sino que el MM grueso tiene desde el principio un comportamiento agresivo en fase de crecimiento vertical.

Hay una serie de factores de riesgo que se asocian al MM grueso como son: los tipos histológicos MN y MLA; localizaciones en cabeza y cuello y MMII; ancianos; varones; y los siguientes estados civiles: soltero, separado o viudo⁴⁴. La mayoría de los MM gruesos son nodulares. Aunque el MN supone el 15-30% de todos los MM, representa casi la mitad de todos los MM de >2 mm de grosor⁴⁵. Esto refleja su mayor tasa de crecimiento y agresividad biológica comparado con los otros subtipos y con una historia de evolución de meses en vez de años como en el caso del MES⁴⁶. El MN es el principal responsable de las muertes atribuibles a MM (43%) por delante del MES que, siendo mucho más frecuente, causa el 30% de las muertes⁴⁷.

En EEUU, en una revisión de los datos de 1978 a 2007, el MES había aumentado de incidencia mientras que la mortalidad se mantenía estable, a diferencia del MN en el que sendos valores estaban estables⁴⁸. En una serie que estudiaba la presentación de MN frente a MES a lo largo de un periodo de 35 años, se observó una tendencia al diagnóstico de MES más finos y menos ulcerados y no se observaron cambios en el grosor ni en la ulceración de los MN⁴⁵.

Aunque se ha propuesto la regla ABCD para el diagnóstico de MM con crecimiento radial, el subtipo nodular a menudo no cumple estos criterios. Las diferencias clínicas que frecuentemente se ven en el MN son un tamaño pequeño cuando aún es fino, su forma más simétrica, la uniformidad en el color con cambios infrecuentes de coloración y que frecuentemente es amelanótico cuando se compara con lesiones de crecimiento radial. El reto que muchas veces supone el diagnóstico clínico de este tipo de MM dificulta la reducción de las tasas de mortalidad⁴⁹.

1.1.2. Factores de riesgo.

El desarrollo de un MM depende de causas genéticas y medioambientales.

a) Factores genéticos

En cuanto a los factores genéticos asociados al MM familiar, alrededor del 10% de los casos ocurren en pacientes con dos o más familiares de primer grado afectados. La mayoría de los casos de MM familiar ocurren en el contexto de hábitos de exposición solar intensa en miembros de la misma familia, susceptibles por sus fototipos. Aproximadamente el 45% de los casos de MM familiar están

actualmente asociados con mutaciones germinales en dos genes con alta penetrancia que codifican para la proteína supresora de tumores p16: CDKN2A situado en el cromosoma 9 y CDK4 situado en el cromosoma 12. Las mutaciones en CDKN2A representan el 20-40% de los MM hereditarios y del 0,2-1% de todos los MM y puede asociar más riesgo de cáncer de páncreas. Las mutaciones en CDK4 son raras y se han descrito en menos de 15 familias en el mundo⁵⁰.

Otro gen implicado en MM es el MC1R que es de bajo riesgo. Variantes polimórficas de este locus determinan el pelo rojo y las efélides. El fenotipo típico del paciente con piel clara, pelirrojo o rubio y ojos azules asocia un riesgo doble de desarrollar MM, y podría deberse a variaciones en el gen MC1R. Este gen se relaciona tanto con casos de MM familiar (incrementa la penetrancia de CDKN2A) como de MM esporádico. Esto sugiere la alta prevalencia y baja penetrancia de este gen, que podría interaccionar con factores medioambientales, en especial, la exposición solar⁹.

Recientemente se ha descrito el síndrome de susceptibilidad tumoral BAP1 que asocia melanoma cutáneo y múltiples tumoraciones cutáneas melanocíticas, histológicamente agresivas, que presentan mutaciones en BAP1. Estos pacientes pueden desarrollar también melanoma uveal, mesotelioma y cáncer renal, entre otros^{51,52}.

Otros factores genéticos relevantes son la raza blanca y un fenotipo que incluya fototipo claro con piel y pelo claros y dificultad para broncearse con el sol, asociado a la presencia de abundantes efélides y lentigos⁵³.

La presencia de nevus melanocíticos es un factor determinante en el desarrollo de MM. El riesgo de MM varía en función del tipo, tamaño, número y localización de los nevus. En aproximadamente el 30% de los casos se asocia a un nevus preexistente. El factor de riesgo independiente más importante es el número total de nevus melanocíticos (tanto los atípicos como los que no lo son). El riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor en personas con 11 a 25 nevus (en comparación con ≤ 10 nevus) y parece que se duplica con cada aumento de 25 nevus. En pacientes con un número mayor de 100 nevus el riesgo es 11 veces mayor. En el caso de nevus melanocíticos atípicos (presentes hasta en el 34-56% de los pacientes con MM) el riesgo aumenta 10 veces. Los nevus congénitos gigantes (>20 cm) se asocian con un riesgo significativamente mayor de MM^{53,54}.

El síndrome FAMM (acrónimo en inglés de “*familial atypical multiple mole melanoma*”) incluye a aquellos pacientes con antecedente familiar de MM en familiares de primer grado y que presentan un número mayor de 50-100 nevus melanocíticos, junto con nevus melanocíticos atípicos. Los pacientes con este síndrome tienen un riesgo casi 100 veces mayor de desarrollar MM y aproximadamente el 50% de estos pacientes van a desarrollarlo a la edad de 50 años. En estos pacientes se recomienda un control dermatológico de las lesiones pigmentadas y la valoración periódica de los familiares directos^{55,56}.

Los MM que aparecen sobre nevus son más propensos a estar en el tronco, se producen en pacientes más jóvenes y suelen pertenecer a la variedad de extensión superficial⁵³.

b) Factores medioambientales

El más importante es la exposición a la radiación ultravioleta (UV) sobre todo cuando ésta es intensa e intermitente y se producen quemaduras. El gen supresor de tumor p53, el cual está a menudo mutado en MM, se afecta directamente por la exposición UV. La longitud de onda que más produce MM es la que comprende 290-320 nm y que corresponde al rango UVB, aunque también se ha demostrado efecto del UVA, siendo los individuos de fototipos claros, I y II, los más sensibles. La incidencia es mayor en zonas geográficas con latitudes bajas o/y altitudes altas por la mayor intensidad de la exposición UV⁵⁵.

El tiempo de latencia desde el inicio del proceso de carcinogénesis a la presentación clínica puede llegar a ser de décadas, lo cual explicaría el hecho de que las tasas de incidencia aún estén aumentando en algunos países a pesar de las campañas de concienciación sobre la exposición solar saludable⁹.

Las cabinas de bronceado UVA han sido clasificadas como carcinogénicas para el ser humano, porque cada uso único se relaciona con el desarrollo de MM con un RR de 1.15, siendo peor cuando se empiezan a utilizar antes de los 35 años con un RR de 1.75⁵⁷⁻⁵⁹.

La inmunosupresión se ha asociado con un mayor riesgo de MM. Esto ha sido observado tanto en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), como en aquellos con neoplasias malignas hematológicas y en los que reciben tratamientos inmunosupresores después de un trasplante de órgano sólido^{53,60}.

Se han desarrollado modelos de predicción del riesgo para estimar la probabilidad de desarrollo de MM en el curso de la vida. Entre los factores de riesgo que se ha demostrado consistentemente que aumentan el riesgo de MM se incluyen antecedentes familiares de melanoma, mayor número de nevus, historia de quemaduras solares severas (>3 antes de los 20 años), numerosas efélides en la parte superior de la espalda, y el pelo de color claro. Cuando se compara con el riesgo en la población general, la presencia de uno o dos de estos factores de riesgo se asocia con un riesgo 2-4 veces mayor y si concurren tres o más, el riesgo es aproximadamente 20 veces mayor^{53,61-63}.

La hipótesis de la vía divergente propuso que un determinante del desarrollo del melanoma era la propensión del paciente al desarrollo de nevus. Para aquellos con una tendencia a desarrollar muchos nevus, hay mayor probabilidad de MM tras exposiciones solares moderadas, que van a activar a los factores del huésped conduciendo a la progresión del tumor más frecuentemente sobre nevus previo en zonas no expuestas al sol. Para los pacientes con poca tendencia a desarrollar nevus, la exposición solar repetida es necesaria para el desarrollo del MM de novo en zonas expuestas al sol. Esta hipótesis probablemente explique en parte las distribuciones anatómicas y factores de riesgo observados en el MM cutáneo⁶⁴⁻⁶⁷.

1.1.3. Subtipos de melanoma.

1.1.3.1. Clasificación clínico-patológica clásica.

Existe una clasificación clásica que, desde un punto de vista clínico, mantiene su vigencia aunque no es orientativa para el tratamiento. En base a criterios clínicos e histológicos, los tipos de MM se agrupan en cuatro tipos: 1) melanoma de extensión superficial; 2) melanoma nodular; 3) melanoma lentiginoso acral; y 4) melanoma sobre lentigo maligno. Existen además formas infrecuentes de MM y otros de localización inicial no cutánea.

1. Melanoma de extensión superficial (MES)

Es el subtipo más frecuente representando el 40-70% de los casos. Se encuentra comúnmente en áreas que se exponen al sol de manera intermitente. Se desarrolla con mayor frecuencia en la parte posterior de las piernas de las mujeres y en la espalda de los hombres. Cuando se localiza en la cabeza y cuello, lo hace en individuos más jóvenes que los que otros subtipos de MM en esas zonas^{53,68}. Suele tener una fase de crecimiento radial larga, que puede durar años, hasta entrar en la fase de crecimiento vertical.

Puede aparecer de novo o sobre un nevus previo. El MES es el subtipo que predomina en pacientes con múltiples nevus^{53,68}.

2. Melanoma nodular (MN)

Representa del 15 al 30% de los melanomas y es más frecuente en el tronco y en las extremidades de los pacientes en la quinta o sexta década de vida, siendo más frecuente en los varones. Clásicamente se acepta que el MN no tiene fase de crecimiento radial, sólo tiene fase de crecimiento vertical, por lo que suele diagnosticarse con un espesor mayor. Esto le confiere un peor pronóstico ya que la fase vertical se asocia al riesgo de metástasis.

Habitualmente se desarrolla sobre piel sana en forma de una lesión sobreelevada, a veces pediculada y siendo en muchas ocasiones amelanótico lo que dificulta su diagnóstico. No suele asociarse a regresión o a un nevus previo, según la literatura⁶⁸.

3. Melanoma lentiginoso acral (MLA)

Se trata de un subtipo poco frecuente que representa el 5% de los melanomas entre los pacientes de raza blanca. Aunque es infrecuente en todos los grupos étnicos, es la forma más frecuente de MM entre pacientes asiáticos, hispanos y de ascendencia africana. La incidencia global de MM en estos grupos étnicos es baja en comparación con la de pacientes blancos. Es más frecuente en varones, apareciendo en la quinta-sexta década de la vida.

El MLA se localiza en la piel de las palmas, plantas, uñas y mucosas aunque esto no implica que todos los melanomas que se sitúan en estas localizaciones sean de este tipo. Preferentemente se sitúa en la zona plantar y lecho ungueal del primer dedo del pie. La consulta suele retrasarse al cursar asintóticamente y, hasta un tercio de los casos, se diagnostican al principio de procesos benignos como infecciones víricas o hiperqueratosis por roce, lo que acarrea un retraso diagnóstico y una peor supervivencia. Suele presentar extensión subclínica que favorece las recurrencias locales aunque los márgenes de extirpación sean adecuados. Es frecuente que la fase de crecimiento vertical se dé precozmente sin mostrar datos clínicos de sobre elevación. Por ello, hasta un tercio de los casos presentan afectación ganglionar al diagnóstico^{69,70}.

4. Lentigo maligno (LM) y melanoma sobre lentigo maligno (MsLM).

Es una variante de MM in situ que aparece en edades avanzadas y en zonas de exposición solar crónica. Representa alrededor del 80% de todos los MM in situ y su evolución a la forma invasiva, el MsLM, es muy lenta y ocurre en el 5-15% de los casos (puede tardar décadas en aparecer la invasión dérmica). Es frecuente su extensión subclínica que produce recidivas locales por tratamiento insuficiente, lo que no implica capacidad invasiva y metastatizante⁷¹.

El MsLM supone el 4-15% de todos los melanomas apareciendo en más del 80% de los casos en la cabeza y el cuello. Su incidencia está en aumento y se ha descrito en pacientes jóvenes, en series grandes supone el 10% de los casos en menores de 40 años⁷².

5. Otras variedades de MM

Existe una serie de MM con diferencias clínicas y/o histológicas que justifican su diferenciación de los cuatro tipos clásicos de MM. Su incidencia es baja y suelen plantear problemas para su diagnóstico porque en ocasiones carecen de la clínica típica de sospecha de MM por ser lesiones de aspecto tumoral, amelanótico, etc...

Actualmente se considera que el riesgo de malignización de los nevus melanocíticos congénitos es menor de lo creído clásicamente y afecta principalmente a lesiones de gran tamaño localizadas en la zona axial del tronco y que asocian nevus satélites⁷³.

Se enumeran a continuación los tipos de MM poco frecuentes: melanoma verrucoso^{74,75}; melanoma desmoplásico^{75,76}; melanoma nevoide^{75,77}; melanoma neurotrofo; melanoma sobre nevus congénito^{73,75}; melanoma sobre nevus azul (nevus azul maligno)⁷⁸; melanoma de células en balón⁷⁵; melanoma en regresión; melanoma spitzoide⁷⁹; melanoma folicular^{75,80}; melanoma equino; melanoma de mucosas; melanoma de partes blandas^{75,81,82}. (figura 1.1).



Figura 1.1. Variantes poco frecuentes de melanoma: A) paciente de 70 años que desarrolló melanoma asociado a nevus congénito gigante de patrón vestimentario, con posterior extensión sistémica de la enfermedad; B) mujer de 42 años con tumoración en brazo izquierdo intensamente pigmentada y de rápido crecimiento cuyo estudio histológico fue compatible con melanoma equino.

1.1.3.2. Nuevas clasificaciones moleculares con orientación terapéutica.

La clasificación tradicional del MM por subtipos histopatológicos ha sido criticada por su falta de valor pronóstico independiente y se discute que las diferencias morfológicas se deban más a las diferentes localizaciones que a la neoplasia en sí misma^{83,84}.

Varios estudios sugieren que el melanoma cutáneo comprende subtipos biológicamente distintos que aparecerían por múltiples mecanismos patogénicos. La clasificación del MM en distintos subtipos biológicos es la clave para el desarrollo de tratamientos cuyos “objetivos” son dianas moleculares concretas⁸⁵⁻⁸⁷.

a) Melanomas que surgen de melanocitos en la epidermis

Incluye el MM que se distribuye en zonas sin daño solar crónico, aquel que aparece en áreas con daño actínico, el MM acral y el MM de mucosas (figura 1.2).



Figura 1.2. Variantes de la clasificación molecular de MM con origen en melanocitos de la epidermis: A) MM en zona sin daño solar crónico que apareció sobre nevus melanocítico previo con un espesor de 5.8 mm; B) MM en área con daño solar crónico con extensión local de la enfermedad al diagnóstico; C) MM acral de 7.5 mm de espesor; D) MM mucoso en zona vulvar que infiltraba ampliamente la profundidad de la mucosa.

- Melanoma en localizaciones anatómicas sin daño solar crónico

Este subtipo es el más frecuente en población caucásica. Su aparición se da desde la tercera a la sexta década de la vida y disminuye posteriormente. Aparece en tronco y zona proximal de extremidades que son áreas del cuerpo expuestas al sol de modo intermitente. Son más frecuentes en individuos con múltiples nevus melanocíticos.

A nivel molecular, tanto estos melanomas como los nevus melanocíticos asociados con este fenotipo, se caracterizan por una alta frecuencia de mutaciones BRAF con una incidencia de hasta el 70% y un 15% de mutaciones en NRAS⁸⁵⁻⁸⁷.

- Melanoma en localizaciones anatómicas con daño solar crónico

Es el segundo tipo más frecuente de MM en poblaciones caucásicas y aparece tras la séptima década de la vida, aumentando su incidencia con la edad. Requiere de altas dosis acumulativas de radiación UV para su desarrollo y aparece en la piel dañada crónicamente por el sol, con predominio por la cabeza y el cuello, así como las zonas distales y dorsales de las extremidades. Clínicamente suele ser mal delimitado con áreas de MM in situ que pueden extenderse de manera subclínica. La piel circundante típicamente muestra una marcada elastosis solar y no se asocia a un nevus precursor. Estos pacientes suelen tener otras neoplasias cutáneas asociadas a la exposición solar crónica⁸⁵⁻⁸⁷.

En el estudio molecular tiene una baja prevalencia de mutación BRAF, aunque hasta en el 10-30% de los casos presenta mutaciones en KIT y en el 15% en NRAS, y probablemente tenga mutaciones en oncogenes aún no descubiertos⁸⁵⁻⁸⁷.

- Melanoma acral

Se desarrollan, como ya se ha explicado previamente, en la zona palmo-plantar y en el aparato ungueal. Su localización anatómica sugiere que la radiación UV es poco probable que sea un factor causal, conclusión que se ve apoyada por la falta de mutaciones típicas relacionadas con la radiación UV. Las mutaciones en BRAF ocurren en el 15% de los casos. Alrededor del 15-40% de estas lesiones van a tener mutaciones en KIT y 15% tienen mutaciones de NRAS. Un hallazgo particular del MM acral es la alta frecuencia de amplificaciones focales de genes a lo largo de todo el genoma. La mayoría de los MM acrales tienen múltiples amplificaciones de genes, comúnmente involucrando a CCND1, TERT, CDK4, RICTOR, KIT y PDFA⁸⁵⁻⁸⁷.

Cabe destacar que el MN, definido por la clasificación clásica, no es clasificable como tal en una categoría molecularmente específica. Puede aparecer como una lesión nodular tanto en piel con o sin daño solar crónico, como en las zonas acrales. Esto muestra su gran heterogeneidad y dificultad para el diagnóstico.

- Melanoma de mucosas

Se originan del epitelio no estratificado de la orofaringe, senos paranasales, conjuntiva tarsal y del área anogenital. Habitualmente no presentan mutaciones en BRAF. De manera similar a los MM acrales, alrededor del 15-40% de estas lesiones van a tener mutaciones en KIT y en un 15% en NRAS y van a mostrar una alta frecuencia de amplificaciones focales de genes, aunque difieren de las encontradas en los MM acrales en frecuencia y en los loci concretos afectados, lo cual puede indicar diferencias biológicas entre estos tipos de MM⁸⁵⁻⁸⁷. La peculiaridad clínica de la extensión subclínica, que pueden presentar los MM acrales y mucosos, recuerda a los MM de las zonas con daño solar crónico que además también tienen mutaciones en KIT⁸⁵⁻⁸⁷.

b) Melanoma sin melanocitos en la epidermis

Este subgrupo se origina en la dermis o en la zona uveal, sin ningún compromiso de la epidermis. Incluye el nevus azul maligno, el melanoma uveal y melanomas sobre nevus de Ota y de Ito (figura 1.3). Asocian en la mayoría de los casos mutaciones en GNAQ y GNA11.



Figura 1.3. Paciente de 67 años que había desarrollado una tumoración subcutánea asociada a un nevus azul en cuero cabelludo. El estudio histológico reveló un melanoma tipo nevus azul maligno de >15 mm de espesor.

1.1.4. Historia natural del melanoma, un tumor con alta capacidad letal.

Es bien conocida la elevada mortalidad del MM en los casos en los que el tumor crece de manera rápida, se extiende de manera vertical o se disemina fuera del lecho primario por vía linfática, hemática o por ambas. Estas situaciones van a ensombreceer el pronóstico del MM lo que enfatiza la necesidad de realizar un diagnóstico precoz, que será más beneficioso cuanto más adelantado sea y que en algunos casos va a ser factible detectando cambios sospechosos en nevus existentes.

1.1.4.1. Melanoma de novo versus melanoma sobre nevus melanocítico previo.

Este concepto ha sido muy discutido en la literatura con diferentes posturas de los autores al respecto. En una serie publicada recientemente, se determinó que el 30% de los MM estaban asociados a nevus y que la presencia del nevus no tenía implicación pronóstica en el estado del ganglio centinela ni en la supervivencia media⁸⁸. Estos mismos autores realizaron un metaanálisis en el que inicialmente se incluyeron 25 estudios con un rango de incidencias de MM asociado a nevus del 17-45%. En el análisis se determinó que el 36% de los melanomas aparecían en asociación histológica a un nevus. Esta incidencia disminuía al 32% cuando se excluían los estudios que seleccionaban subtipos específicos de MM como el MES. Los autores especularon con la idea de que la incidencia real debe de ser mayor por la teoría de que el MM “destruiría” la lesión névica previa. Esto se podría explicar por el mecanismo de competencia celular aplicado a la biología del melanocito, por el que el

melanoma podría ocupar el nicho del nevus original que haría que no quedaran vestigios de éste en la histología⁸⁹⁻⁹¹.

En el subgrupo de los pacientes jóvenes con el subtipo MES^{88,92}, es más probable la asociación con un nevus melanocítico mientras que la ulceración es más frecuente en MM de novo⁸⁸. Se han descrito hallazgos dermatoscópicos asociados a MM sobre nevus como son retículo pigmentario negativo, glóbulos y proyecciones⁹³.

El concepto de que el melanoma puede evolucionar desde lesiones precursoras benignas, en un proceso secuencial de carcinogénesis en el que dichas lesiones precursoras van adquiriendo mutaciones, ha sido propuesto en un interesante estudio molecular recientemente publicado⁹⁴. En el mismo se analizaron las mutaciones patogénicas que iban añadiéndose secuencialmente desde las lesiones benignas, intermedias, MM in situ y hasta el desarrollo de un MM invasor. Así, las lesiones benignas presentaron mutaciones en BRAF V600E de manera exclusiva y las lesiones intermedias se asociaron a mutaciones en NRAS y otras mutaciones conductoras adicionales. En un 77% de lesiones intermedias y de MM in situ había mutaciones en el promotor de TERT, un hallazgo que se asocia a una fase inicial de la progresión neoplásica, mientras que en los MM invasores hallaron inactivación de los dos alelos de CDKN2A así como mutaciones en PTEN y TP53. Se observó que la carga de mutaciones puntuales se incrementaba desde las lesiones benignas a las intermedias y hasta el desarrollo de MM, y que existía una heterogeneidad tumoral ya que existían subpoblaciones genéticamente distintas cuando el MM progresaba. La radiación UV fue implicada como un factor relevante tanto en el inicio como en la progresión del MM. Este trabajo enfatiza el hecho de que probablemente la incidencia del MM sobre nevus tenga una incidencia mayor a la que se maneja actualmente, pero que no se detecta debido al mecanismo de competencia celular, y pone de manifiesto la importancia del control de los nevus atípicos como pilar básico en la detección precoz del MM.

Una Consulta de Lesiones Pigmentadas concebida para vigilar a los pacientes de alto riesgo de melanoma por tener múltiples nevus melanocíticos, tendría sentido para disminuir la incidencia de MM en la medida en que aceptemos que un porcentaje de MM derivan de nevus. Gracias a la dermatoscopia digital vamos a poder localizar lesiones inestables con ganancia de atipia en el contexto del seguimiento de los pacientes con factores de riesgo para MM y de difícil vigilancia⁸⁹.

1.1.4.2. Crecimiento radial versus crecimiento vertical.

La fase de crecimiento radial (FCR) es un término que se aplica habitualmente a las características histológicas del MM, pero que se describió como el agrandamiento clínico de un melanoma primario a lo largo de los radios de un círculo imperfecto en la piel, siendo clínicamente lesiones planas y de contorno oval o circular irregular^{95,96}. La invasión local en la FCR es escasa y paralela a la epidermis. Algunas células del MM pueden alcanzar la dermis papilar, pero o bien son células aisladas, o bien son tecas de menor tamaño que las que se encuentran en la epidermis, y son muy raras las mitosis. El espesor es <0.76 mm en el 97% de los tumores con FCR⁹⁷.

En la fase de crecimiento vertical (FCV) las células crecen por encima del nivel de la piel o invaden verticalmente en profundidad, con nidos tumorales mayores en la dermis que en la unión dermoepidérmica, lo que implica que esos melanocitos pueden proliferar en la dermis y podrían llegar a hacerlo de manera metastásica en otros tejidos. Se observa además la presencia de mitosis⁹⁸. Tiene un importante valor pronóstico ya que por cada milímetro de espesor se reduce la supervivencia en un 10-15% a los 5 años⁹⁸. Puede seguir a una fase previa de FCR o aparecer de novo. El subtipo nodular del MM se caracteriza por un desarrollo desde el inicio en forma de FCV⁹⁶.

Conviene destacar que los tumores con Breslow <1 mm tienen una capacidad de diseminación muy baja con una supervivencia cercana al 90%. Sin embargo, hay un grupo de MM finos que producen metástasis y que, según algunos dermatopatólogos, estaría formado por los MM delgados en FCV. La identificación histológica de esta FCV genera problemas ya que, en el 50% de los MM delgados se encuentran zonas de regresión, no pudiendo asegurarse por tanto que en dichas zonas no haya habido invasión vertical previa. Por ello, según algunos autores, las fases de crecimiento no pueden considerarse entre los factores cuantificables para establecer un pronóstico de un MM delgado⁹⁵.

1.1.4.3. Crecimiento lento versus crecimiento rápido.

Las evidencias recientes sugieren que el MM sería un conjunto de diferentes células tumorales con diferentes habilidades de crecer y dar metástasis. La velocidad de crecimiento del MM se define como la relación entre el grosor del tumor y el tiempo de desarrollo del mismo, una información aportada por el paciente. Así, mientras que algunos MM se desarrollan durante años o décadas (crecimiento lento), otros pueden alcanzar varios milímetros de grosor en sólo unas semanas (crecimiento rápido, definido como >0.4 mm al mes). La velocidad de crecimiento se ha descrito como un posible factor pronóstico independiente que marcaría la supervivencia media⁹⁹.

La velocidad de crecimiento lenta se ha descrito en MM que aparecen en la edad media de la vida y en pacientes con un número elevado de nevus. Clínicamente son lesiones con pigmentación asimétrica y la dermatoscopia muestra un patrón reticulado y hallazgos de regresión¹⁰⁰. En este subgrupo de pacientes tendría sentido hacer un seguimiento a largo plazo con dermatoscopia digital, para poder detectar cambios y evitar así extirpaciones innecesarias de lesiones benignas¹⁰¹.

La velocidad de crecimiento rápida se asocia a varones de edades avanzadas que suelen tener pocos nevus y efélides por lo que aparece que su desarrollo no está relacionado con la exposición solar⁴⁶. Las lesiones suelen ser amelanóticas, de subtipo nodular, ulceradas, de espesor mayor y con un índice mitótico alto^{46,99}. Ello hace que la regla ABCD desarrollada para el diagnóstico precoz no sea útil en el diagnóstico de los MM de rápido crecimiento. La modificación añadiendo la “E” en relación a la evolución permite mejorar la agudeza diagnóstica¹⁰².

Además de aportar una idea morfológica, la velocidad de crecimiento orienta a la velocidad de desarrollo y al manejo de estas lesiones ya que, si fuera lenta, justificaría el seguimiento pero, si

fuese rápida, el diagnóstico precoz se antoja difícil¹⁰³. Por todas estas características que dificultan el diagnóstico, y como se describió inicialmente en las tendencias epidemiológicas, a pesar de los constantes esfuerzos de campañas enfocadas al diagnóstico precoz y el aumento de incidencia de tumores finos, la incidencia de los MM gruesos permanece estable.

1.1.4.4. Modelos de diseminación del melanoma y su relevancia clínica.

Se han descrito tres grandes modelos teóricos acerca de la diseminación del melanoma: en primer lugar; el modelo de diseminación secuencial propuesto por Donald L. Morton¹⁰⁴; en segundo lugar, el modelo de diseminación simultánea propuesto por A. Bernard Ackerman¹⁰⁵; y en tercer lugar, el denominado por algunos autores¹⁰⁶ como el “modelo de los patrones diferenciales de diseminación” apoyado por Wallace H. Clark¹⁰⁷.

El modelo de diseminación secuencial propone que el MM se disemina inicialmente por vía linfática hacia los ganglios regionales y, tras un periodo de latencia variable, pasaría a la diseminación visceral por vía hemática. No excluyen que, de manera excepcional, algunos pacientes presenten diseminación directa hemática. Esto condicionaría que la BSGC podría ayudar a aumentar la supervivencia, aspecto muy controvertido que se comentará más adelante.

El modelo de diseminación simultánea (linfática y sistémica) propone que la presencia de células de MM en la BSGC implica una diseminación linfática y sistémica del mismo. Esto no se cumple en aquellos pacientes que sólo presentan metástasis linfáticas y, tras ser sometidos a una linfadenectomía, entran en remisión y tampoco se cumple en aquellos que desarrollan metástasis viscerales a pesar de la BSGC negativa¹⁰⁶.

El modelo de “los patrones diferenciales de diseminación” implica un complejo proceso en la formación de las metástasis. Este modelo acepta que algunos MM no se diseminan ni producen metástasis y que, entre los que las producen, unos causarán sólo metástasis linfáticas regionales, otros producirán metástasis sistémicas por vía hemática y el mayoritario tercer grupo producirá tanto metástasis linfáticas como viscerales. Según este modelo, el hecho de que las células se diseminen no implica necesariamente que lleguen a producir metástasis macroscópicas linfáticas y viscerales. Aquí se introduce el concepto de “adormecimiento tumoral” que consiste en que muchas de las células metastásicas que alcanzan el órgano diana entran en una fase de “adormecimiento”, por el que pueden no llegar a dar macrometástasis y si las producen, puede ser a un ritmo variable dependiendo de factores genéticos del tumor primario y de la respuesta inmune antitumoral del huésped. Según la hipótesis de “los patrones diferenciales”, las metástasis linfáticas y las sistémicas son eventos independientes aunque puedan aparecer de manera consecutiva, y la realización de BSGC y en su caso, de la linfadenectomía posterior, curará a aquellos pacientes que tengan exclusivamente metástasis linfáticas^{106,108,109}.

1.1.5. Factores pronósticos ligados al melanoma primario.

Hay una serie de factores que determinan el pronóstico del MM, unos dependientes del tumor y del tiempo transcurrido hasta su diagnóstico y otros dependientes del paciente⁷⁵.

Entre los factores relacionados con el tumor, destaca en primer lugar el índice de Breslow, definido como la distancia de la capa granular al nivel más profundo de la neoplasia, el cual es considerado el más importante indicador pronóstico de la supervivencia^{110,111}. Otro factor histológico relevante para el pronóstico es la ulceración¹¹². El nivel de Clark se excluyó como factor pronóstico en melanomas finos en la versión AJCC de 2010 a favor del índice mitótico. También la satelitosis microscópica se ha reconocido como factor pronóstico y fue incluido en la clasificación AJCC de 2002 en base a los resultados de múltiples estudios de supervivencia que han demostrado resultados similares a los pacientes con satelitosis macroscópicas. Otros factores más controvertidos no incluidos en la actual clasificación AJCC son: el infiltrado linfocitario, la regresión, la linfangiogénesis tumoral, la invasión vascular, la hiperplasia epidérmica paratumoral, la invasión vascular, el neurotropismo, la atipia celular y la presencia de nevus melanocítico asociado^{75,97}.

Como se ha descrito previamente, hay diferentes mutaciones genéticas para subtipos concretos de melanoma. A día de hoy, realizar una determinación de las mismas tiene interés de cara a predecir la idoneidad del paciente para un tratamiento concreto, pero está por determinar si las mutaciones en sí mismas son factores pronósticos independientes.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es considerada un factor pronóstico fundamental en aquellos pacientes sin evidencia clínica de enfermedad ganglionar, criterio necesario para realizar la prueba¹⁰⁶.

Los marcadores inmunohistoquímicos como Melan-A o HMB 45 tienen utilidad como test de apoyo al diagnóstico pero no parecen presentar utilidad pronóstica⁹⁶.

Desde el punto de vista clínico, los factores pronósticos son la edad, el sexo y la localización del MM. La edad avanzada se ha relacionado con el diagnóstico de un tipo de MM con un fenotipo más agresivo, siendo más gruesos y ulcerados. Se ha propuesto el fenómeno de inmunosenescencia como un posible mecanismo patogénico, que produce una alteración de la reparación del daño en el ADN o una disminución en la respuesta antitumoral del huésped⁹⁷. Más debatido está el sexo como factor pronóstico ya que numerosos estudios han descrito una clara ventaja en la supervivencia de las mujeres con MM, por lo que inicialmente se sugirió que éste pudiera tener una relación estrógeno dependiente, pero esto se descartó a posteriori, por no presentar receptores estrogénicos ni respuesta a tratamientos con antiestrógenos. Actualmente no está establecido que el sexo femenino sea un factor pronóstico independiente ya que algunos factores, como el grosor o la localización, podrían tener un efecto en la diferencia de supervivencia⁹⁷. La localización del MM ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de la supervivencia. Clásicamente se identificaban como zonas de peor pronóstico las denominadas áreas BANS¹¹³, acrónimo de las iniciales en inglés de espalda, cara posterior del brazo,

cara posterior del cuello y cuero cabelludo. En concreto el que peor pronóstico aporta es el cuero cabelludo seguido del cuello, la espalda y los brazos. En general, los pacientes con MM ubicados en las extremidades, con la excepción de manos y pies, tienen mayor supervivencia que los de localización axial lo que podría deberse a las diferencias en el drenaje linfático entre estas áreas¹¹⁴.

1.1.6. Diagnóstico, estudio de extensión y estadiaje del paciente con melanoma primario: el papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Ante la sospecha por parte del clínico del diagnóstico de MM, lo adecuado es la realización de una biopsia escisional para estudio histológico en los casos que sea posible. Si la lesión dudosa es de gran tamaño o está en localizaciones especiales, como la cara o las zonas acrales, se puede realizar una biopsia incisional. El estudio inicial debe incluir una rigurosa exploración física que incluya los territorios linfáticos regionales y ante el hallazgo de adenopatías sospechosas, se debe tomar una muestra para estudio histológico, preferiblemente mediante punción aspiración con aguja fina¹¹⁵.

Para la detección de metástasis ganglionares regionales ocultas, la BSGC es la prueba que mayor información nos va a dar siendo superior a pruebas como la PET y la ecografía, ambas con una baja sensibilidad diagnóstica en este escenario. La evidencia científica disponible apoya el estado de la BSGC como el factor pronóstico más importante para la supervivencia específica de pacientes con MM de más de 1 mm de espesor¹¹⁵. En el caso de BSGC negativa, la supervivencia a los 5 años es del 90% y si es positiva, es del 56-70%, independientemente de otros factores pronósticos⁶⁰.

La BSGC está indicada actualmente en todos los MM primarios con Breslow ≥ 1 mm y sin evidencia clínica de metástasis ganglionares o viscerales. Entre los pacientes con MM de espesor intermedio (1-4 mm), la tasa global de positividad de la BSGC es del 15%-20%¹¹⁵ y para aquellos con grosor mayor de 4 mm puede llegar a ser del 30-50%¹¹⁶.

Existen casos que deben individualizarse para la recomendación de realizar la técnica como el subgrupo de pacientes con MM finos. Los pacientes con MM T1a o T1b con espesor $\leq 0,5$ mm tienen un riesgo muy bajo de micrometástasis linfáticas y una supervivencia a los 5 años del 97%. Una categoría de interés es la compuesta por pacientes con T1b de Breslow $\geq 0,76$ mm, en la que el riesgo de enfermedad ganglionar oculta aumenta hasta aproximadamente el 10%. Los datos del sistema de estadificación de AJCC de 2010 demostraron que la positividad de BSGC se correlaciona con la tasa mitótica como una variable continua y el aumento de la tasa mitótica debe tenerse en cuenta por el riesgo de afectación ganglionar¹¹⁵. Parece que esta variable se pone en cuestión en las últimas clasificaciones de manejo de MM como se explicará más adelante¹¹⁷.

La utilidad terapéutica de la técnica está discutida en la literatura. En el ensayo MSLT-I (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I*) se comparó un grupo de pacientes con BSGC realizada de entrada y posterior linfadenectomía, en caso de BSGC positiva, frente a otro grupo al que se le hacía observación de entrada con linfadenectomía terapéutica o diferida en caso de presentar metástasis

linfáticas regionales en el seguimiento. Los resultados iniciales se publicaron en 2006 y los finales en 2014^{118,119} y no se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. Esto indicaría que la BSGC no aumenta la supervivencia final en pacientes con MM y que la hipótesis de la diseminación secuencial del MM no es válida. Los autores del ensayo realizaron un análisis adicional por subgrupos con un complejo análisis estadístico que aportaría una posible ventaja en términos de supervivencia final de la BSGC, lo cual ha sido motivo de amplio debate en la comunidad científica entre expertos en MM por la posible interpretación sesgada de los resultados de este subestudio adicional¹⁰⁶.

A pesar de estos resultados y por el debate abierto en la literatura, parece que la BSGC tiene un papel no discutible en el manejo del paciente con MM por la información diagnóstica y pronóstica que nos aporta. Un beneficio adicional de la BSGC es la de facilitar una selección adecuada de los pacientes para tratamiento adyuvante. Sin embargo, es cuestionable, en base a los resultados del MSLT-I, su utilidad terapéutica comparada con la linfadenectomía terapéutica más allá de curar a los pacientes que tengan sólo diseminación linfática y no sistémica¹⁰⁶.

En cuanto a la detección de metástasis a distancia, actualmente no existe evidencia científica de que el diagnóstico precoz de las mismas aumente la supervivencia, por lo que se tiende a disminuir el número de pruebas y aún más si se tienen en cuenta que la mayoría de los pacientes no tienen afectación sistémica al diagnóstico. En pacientes asintomáticos no se recomienda de rutina la realización de analítica sanguínea ni de pruebas de imagen por tener un valor muy limitado para la detección de metástasis no sospechadas en pacientes asintomáticos en estadio I y II, con una tasa relativamente alta de resultados falsos positivos¹¹⁵.

En el caso concreto de los pacientes con estadio III por BSGC positiva, la mayoría de las metástasis distantes ocultas identificadas mediante PET o TAC están restringidas a pacientes con un tumor primario de alto riesgo (>4 mm de espesor y/o ulcerado), con una carga tumoral extensa en la BSGC o con adenopatías palpables^{120,121}.

De cara a estadificar a los pacientes, con fines pronósticos, epidemiológicos y terapéuticos, la clasificación más utilizada es la AJCC, propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) cuya última versión de 2009¹²² fue publicada en la séptima edición del Manual de Estadaje de Tumores de AJCC de 2010 y sustituyó a la versión previa del 2002¹²³ (Tablas 1.1, 1.2 y 1.3). Las principales diferencias¹²² entre ambas se enumeran a continuación:

- 1) En pacientes con MM localizado, el espesor de Breslow, el índice mitótico y la ulceración son los factores pronósticos determinantes.

Cabe destacar que las mitosis han sido excluidas como factor pronóstico para el estadiaje del MM en la octava edición del Manual de Estadaje de Tumores de AJCC versión 2017¹¹⁷ cuyas novedades más relevantes se describen más adelante.

- 2) El índice mitótico reemplaza al nivel de Clark como criterio para definir el grupo T1b.

En la clasificación AJCC del 2017, la diferenciación T1a-T1b se establece por el espesor de Breslow 0.8 mm sin o con ulceración¹¹⁷.

- 3) Los factores que definen la “N” son el número de ganglios metastásicos, la carga tumoral y la ulceración del MM primario.
- 4) Para fines de estadificación, todos los pacientes con metástasis ganglionares microscópicas, independientemente de la extensión de la carga tumoral, son considerados estadio III. Se incluyen las metástasis detectadas por técnicas inmunohistoquímicas.
- 5) La categoría “M” continúa siendo definida por la localización de las metástasis (no visceral vs pulmón vs otras localizaciones metastásicas viscerales) y un elevado valor de la lactato deshidrogenasa sérica (LDH).

Tabla 1.1. Clasificación TNM edición 2001.

Clasificación T	Espesor (en mm)	Datos adicionales
Tis	0	
T1	≤1.00	a: sin ulceración b: con ulceración y/o Clark >III
T2	1.01-2.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	>4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
Clasificación N	Nº de ganglios afectados	Carga metastásica
N0	0	
N1	1	a: micrometástasis (detectadas en BSGC) b: macrometástasis (identificadas en la exploración física)
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis satélite y/o en tránsito sin ganglios afectados
N3	≥ 4 ganglios, metástasis satélites y/o en tránsito con ganglios afectados.	
Clasificación M	Localización	Nivel LDH sérico
M0	No metástasis	
M1a	Cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales Cualquier localización	Normal Elevada

Tabla 1.2. Clasificación TNM edición 2009.

Clasificación T	Grosor (en mm)	Datos adicionales
Tis	0	
T1	≤ 1.00	a: sin ulceración y <1 mitosis /mm ² b: con ulceración o ≥ 1 mitosis/mm ²
T2	1.01-2.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	>4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
Clasificación N	Nº de ganglios metastásicos	Carga metastásica
N0	0	
N1	1	a: micrometástasis (detectadas en BSGC) b: macrometástasis (identificadas en la exploración física)
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis satélite y/o en tránsito sin ganglios afectados.
N3	≥ 4 ganglios, metástasis satélites y/o en tránsito con ganglios afectados.	
Clasificación M	Localización	Nivel LDH sérico
M0	No metástasis	
M1a	Cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales Cualquier localización	Normal Elevada

Tabla 1.3. Estadía actual para el MM (ediciones 2001 y 2009)^{122,123}.

Estadio clínico	T	N	M
Estadio 0	MM <i>in situ</i>	N0	M0
Estadio I			
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2a	N0	M0
Estadio II			
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Estadio III			
IIIA	T1-4a	N1a, N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a, N2a	M0
	T1-4a	N1b, N2b	M0
	T1-4 a/b (<i>ed. 2001</i>)	N2c	M0
	T1-4a (<i>ed. 2009</i>)	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b, N2b	M0
	T1-4b (<i>ed. 2009</i>)	N2c	M0
	T1-4 a/b	N3	M0
Estadio IV	T1-4	N1-3	M1a-M1c

Recientemente se ha publicado la octava edición del Manual de Estadaje de Tumores de AJCC versión 2017. Algunas de las diferencias más relevantes en cuanto a la clasificación del melanoma son: a) las mitosis se excluyen como criterio pronóstico para el estadiaje; b) el criterio para diferenciar T1a de T1b usa el corte del Breslow 0.8 mm sin o con ulceración; c) el término metástasis microscópica ganglionar cambia a “metástasis clínicamente oculta”; d) el término metástasis macroscópica ganglionar se denomina ahora “metástasis clínicamente detectada”; e) la categoría N1c, N2c y N3 considera la presencia de microsatelitosis, satelitosis clínica y metástasis en tránsito; f) la nueva categoría M1d se refiere a las metástasis en el sistema nervioso central¹¹⁷.

1.1.7. Tratamiento del melanoma.

La mayoría de los casos de melanoma se diagnostican en una etapa temprana (estadios 0, I y II) cuando afortunadamente la extirpación quirúrgica puede ser curativa.

1.1.7.1. Melanoma primario sin diseminación clínica (estadios 0, I y II).

1.1.7.1.1. Cirugía del melanoma primario y tratamientos alternativos en casos seleccionados.

La importancia de la detección precoz del MM se basa en que la cirugía es altamente curativa en los estadios iniciales por lo que, de inicio y salvo circunstancias en las que se desaconseje, el tratamiento de elección para cualquier MM de cualquier grosor es la extirpación quirúrgica con márgenes histológicamente negativos.

La cirugía de ampliación de márgenes en el MM invasor primario se asocia con un menor riesgo de recurrencia local. No hay evidencia de que en melanomas invasores finos de espesor ≤ 1.0 mm se disminuya la tasa de recurrencia local ni se mejore la supervivencia al realizar una escisión con márgenes superiores a 1 cm, ni para melanomas de cualquier grosor, los márgenes superiores a 2 cm siendo éste el margen establecido para lesiones de espesor > 1 mm^{115,124}.

En caso de MM in situ, se recomiendan márgenes de 0.5-1 cm. El LM puede requerir márgenes más amplios para alcanzar márgenes histológicamente negativos debido a su amplia extensión subclínica¹²⁴ (figura 1.4). La técnica para asegurar la extirpación completa en el LM es la cirugía micrográfica de Mohs, que conlleva el estudio tridimensional de la pieza extirpada, con tasas de curación del 97% y un porcentaje menor de recidivas que la cirugía convencional con márgenes de seguridad⁷².

La opción de tratamiento no quirúrgico debería ser considerada sólo bajo ciertas circunstancias clínicas cuando la cirugía no es factible, como en ocasiones ocurre en el caso del LM ya que afecta con frecuencia a pacientes de edad avanzada, con comorbilidades asociadas y en forma de lesiones grandes en zonas anatómicas donde la cirugía puede dejar importantes secuelas con compromiso anatómico o funcional. Las alternativas a la cirugía tienen mayores tasas de recurrencia local por la falta de control de márgenes.



Figura 1.4. Varón de 83 años con LM nasal que había recidivado en la cicatriz previa de extirpación. La lesión ya se había tratado resecado en varias ocasiones anteriormente, además de haberse tratado con IFN intralesional.

Al no existir estudios comparativos controlados randomizados a largo plazo, la eficacia de estas terapias no está bien establecida. Estas modalidades de tratamiento se deben discutir con los pacientes, explicando el riesgo de infraestimar y no tratar posibles focos de melanoma invasor al no extirpar completamente la lesión primaria⁷².

Entre las alternativas terapéuticas nos quirúrgicas, la radioterapia es el tratamiento más eficaz para el LM. La recurrencia clínica tras este tratamiento varía desde el 0 al 14% según las series. No se ha documentado claramente la desaparición histológica después del tratamiento. En el caso del MsLM es menos efectivo y se utiliza con o sin extirpación previa del componente nodular de la lesión⁷².

Por otro lado, el uso de imiquimod tópico se ha propuesto como una alternativa de tratamiento a la cirugía y como una modalidad de tratamiento adyuvante después de la escisión quirúrgica. Los estudios son limitados por lo muy variables regímenes de tratamiento y por la falta de seguimiento a largo plazo (el promedio de seguimiento en los casos recogidos en la literatura es de aproximadamente 18 meses). La verificación histológica después del tratamiento ha mostrado enfermedad persistente en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados y se han descrito casos de progresión a MM invasor⁷².

Las tasas de recidiva con la crioterapia son muy variables incluyendo un amplio rango del 0-50%. La técnica debe ser agresiva y se recomienda hacerlo en varias sesiones⁷². Otros tratamientos incluyen: láser, curetaje y electrocoagulación, IFN intralesional, Fluorouracilo y retinoides. La observación del LM también puede ser una opción aceptable ya que, aunque es razonable pensar que los tratamientos dirigidos a disminuir la carga tumoral pueden mejorar los resultados, ninguno de los tratamientos descritos previamente se ha demostrado que sean superiores a la observación¹¹⁵.

1.1.7.2. Melanoma con diseminación loco-regional linfática (estadio III). Tratamiento adyuvante: un reto pendiente.

La supervivencia en el estadio III varía ampliamente según diversos factores como son la existencia de micro o macrometástasis, el número de ganglios afectados y la ulceración del MM primario, siendo del 69% a los 5 años para aquellos casos con afectación microscópica en un ganglio y MM no ulcerado, mientras que disminuye al 13% en los que presentan afectación macroscópica de >3 ganglios y ulceración⁶⁰.

El tratamiento de elección en la enfermedad ganglionar regional es la linfadenectomía que, en ocasiones, puede ir asociada a un tratamiento adyuvante posterior. El IFN alfa-2b es el único tratamiento aprobado para su uso como adyuvancia en estadio IIB/C y III, tras haber demostrado en diferentes ensayos clínicos prolongar en un 10% la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, aunque sin producir un claro beneficio en términos de supervivencia global^{60,125-128}. El subgrupo de pacientes de alto riesgo de recidiva en el que se puede utilizar incluye tanto a los que tengan metástasis en los ganglios regionales, metástasis en tránsito o satelitosis que no presenten enfermedad residual tras la cirugía (estadio III) como a los que tengan un tumor primario (o recidiva local) de más de 2mm y ulcerado (estadio IIB) o de más de 4mm (estadio IIB-IIC). En el subgrupo de pacientes de estadio IIB/C parece que el beneficio no está claro para los que tienen el MM primario no ulcerado y BSGC negativa¹²⁹.

El régimen clásico de tratamiento con IFN, denominado esquema de Kirkwood, consiste en una primera fase de inducción intravenosa a dosis altas (20MU/m²), 5 días por semana durante 4 semanas seguida por una fase de mantenimiento de autoadministración subcutánea a dosis inferiores (10MU/m²) a razón de 3 días por semana durante 48 semanas¹²⁵. El objetivo del tratamiento es el mantenimiento de las dosis más elevadas que se toleren, realizando los ajustes de dosis necesarios en función de la toxicidad. Los ensayos clínicos con dosis intermedias (fase de inducción a mitad de dosis que régimen de dosis altas y fase de mantenimiento a misma dosis pero durante 12-24 meses) o bajas (3 MU vía subcutánea 3 veces por semana, durante 1,5 a 3 años) o regímenes de dosis de intervalos más cortos no mejoran la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia media^{129,130}. Este tratamiento asocia un elevado índice de toxicidad y suele ser mal tolerado, por lo que se debe valorar su indicación siempre de manera individualizada en base a la edad y comorbilidad del paciente.

El IFN alfa 2b pegilado ha demostrado tener una eficacia similar a la del IFN alfa-2b por lo que también se ha aprobado como terapia adyuvante en MM. Su posología es más cómoda y presenta menor toxicidad. Parece que podría tener mayor efecto en los casos de MM ulcerado^{127,129}.

Actualmente el coste estimado sólo de la fase de inducción intravenosa de tratamiento con IFN (incluye el coste del fármaco y el gasto por el uso del hospital de día de oncología 5 días x 4 semanas) es de 13.242 euros³¹. La fase de mantenimiento supone un coste de 10.260 euros. La ausencia de impacto en la supervivencia global (SG) a costa de la toxicidad que produce, hace que no sea un tratamiento que se plantee habitualmente en la práctica clínica en el momento actual.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en los que se utilizaba Ipilimumab como terapia adyuvante en un subgrupo de pacientes de alto riesgo frente a un brazo de placebo. Los resultados muestran un aumento en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y SG a los 5 años¹³¹, aunque estos resultados deberán ser confirmados con seguimientos más largos y en comparación con la terapia actualmente aprobada, existiendo ya un ensayo clínico en desarrollo. La radioterapia adyuvante, administrada tras la linfadenectomía, se utiliza en pacientes con alto riesgo de recurrencia regional, disminuyendo la probabilidad de una recidiva ganglionar local pero no mejora la supervivencia libre de enfermedad ni la global¹³².

Para el estadio III con lesiones tipo satelitosis o metástasis en tránsito existen diferentes opciones terapéuticas siendo la cirugía el tratamiento de elección en caso de lesiones resecables quirúrgicamente. En el caso de pacientes que tengan lesiones demasiado numerosas en una extremidad como para plantearse la extirpación quirúrgica, una opción para el control locorregional de la enfermedad es la perfusión o infusión aislada del miembro afectado con melfalán (en ocasiones asociado a TNF-alfa). Además, se han descrito una amplia variedad de tratamientos con bajo nivel de evidencia científica como la crioterapia, la inyección intralesional de bacilo Calmette-Guerin o GM-CSF o Interleucina 2, el Imiquimod tópico, la criocirugía y la radioterapia¹²⁹.

1.1.7.3. Melanoma con diseminación sistémica (estadio IV).

La supervivencia a los 5 años en el estadio IV varía desde el 14% en aquellos pacientes con metástasis cutáneas, ganglionares a distancia o digestivas, hasta el 3% de los pacientes con metástasis hepáticas, cerebrales u óseas con una media de supervivencia de 4 meses¹²⁹. La elección de las diferentes alternativas terapéuticas en base a factores específicos del paciente se discuten a continuación.

1.1.7.3.1. Varias décadas sin avances: la Dacarbacina como referencia.

La Interleucina 2 (IL-2) a dosis altas fue el primer tratamiento utilizado para modificar la historia natural de los pacientes con MM metastásico ya que producía una remisión duradera en un pequeño porcentaje de pacientes. Sin embargo, su severa toxicidad (con muertes tóxicas en torno al 0.5-2% de los pacientes) limitó su uso sólo para casos muy seleccionados, ya que se precisa del manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos de centros con experiencia en el manejo de sus efectos adversos¹³¹.

Hasta el año 2011 en que aparecieron las nuevas terapias del MM, el tratamiento habitual era la quimioterapia con beneficios muy limitados en la supervivencia. Dacarbacina, aprobada en 1975, aumenta la SG en torno a 8 meses. Temozolamida, un profármaco oral de Dacarbacina con una buena biodisponibilidad, presenta tasas de respuesta del 13% y penetra mejor en el sistema nervioso central. Fotemustina es una opción con mayor beneficio en pacientes con metástasis cerebrales. Se han ensayado otros agentes quimioterápicos como Carboplatino o Paclitaxel con escasos resultados, no demostrando que su combinación con otros agentes quimioterápicos dé una respuesta superior a la de Dacarbacina (a costa de presentar mayor toxicidad)^{127,133}.

En contraste con la inmunoterapia y las terapias dirigidas, la quimioterapia no ha demostrado aumentar la supervivencia ni inducir remisiones duraderas, por lo que generalmente se limita a aquellos pacientes que han progresado después de un tratamiento óptimo con otras opciones de terapia sistémica.

1.1.7.3.2. Tratamientos dirigidos a dianas moleculares: grandes esperanzas, grandes frustraciones.

El tratamiento del MM ha experimentado desde el año 2011 “una verdadera revolución” con la aparición de los prometedores tratamientos diana que permiten aplicar los conocimientos de la biología molecular en el tratamiento del cáncer, aunque actualmente planteen retos que deben de ser resueltos para el desarrollo de terapias que sean verdaderamente efectivas a largo plazo, tal y como pasamos a explicar.

Aproximadamente la mitad de los MM cutáneos tienen la mutación V600E en BRAF (consistente en la sustitución del aminoácido valina (V) por glutamato (E) en la posición 600). BRAF es una serina/treonina quinasa cuya mutación activadora aumenta su actividad hasta 500 veces. La expresión de la oncoproteína BRAFV600 activa constitutivamente la vía de transducción de la quinasa MAP/ERK, lo que promueve la proliferación y supervivencia de las células neoplásicas^{133,134}.

La inhibición de BRAF produce una regresión rápida del tumor en la mayoría de los pacientes con la mutación V600, incluyendo aquellos con una carga tumoral extensa y síntomas relacionados con la enfermedad. Los inhibidores de BRAF en monoterapia, como Vemurafenib o Dabrafenib, suponen un aumento de unos 18 meses en la SG y de unos 4 meses en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparado con la quimioterapia. Además, un 22% de pacientes siguen vivos a los 2 años de tratamiento con estos fármacos, cifra inexistente con quimioterapia. Ahora bien, es con la combinación de los inhibidores de BRAF y de los inhibidores de MEK (Vemurafenib más Cobimetinib o Dabrafenib más Trametinib) cuando se alcanzan los mejores resultados ya que la mediana de la SG llega a los 2 años con un 44% de supervivientes a los 3 años y la SLE se sitúa en 12 meses^{135,136,139}.

La progresión tumoral se produce porque el MM adquiere “resistencia” al tratamiento por medio de diferentes alteraciones moleculares como mutaciones activadoras de KRAS, MAP2K1, entre otras¹³⁴. Esto permite que la neoplasia desarrolle “heterogeneidad tumoral”, es decir, que exprese diferentes subpoblaciones celulares con distintos genotipos y fenotipos dentro del tumor primario y sus metástasis o dentro de tumores con el mismo subtipo histológico, lo que hace que el tratamiento deje de ser efectivo^{137,138}. La terapia combinada permite retrasar la aparición de resistencias^{135,136}. Aunque el tratamiento es generalmente bien tolerado, entre los efectos adversos destacan las artralgias y las lesiones mucocutáneas^{135,136} (figura 1.5).



Figura 1.5. Efectos cutáneos característicos del tratamiento con inhibidores de BRAF: A) queratosis verrucosas múltiples; B) reacción cutánea mano-pie; C) carcinomas epidermoides eruptivos.

Como se comentó previamente, un porcentaje de los MM mucosos y acrales tienen mutaciones somáticas o amplificaciones de KIT, aunque tan sólo un tercio de ellos van a ser sensibles a la terapia dirigida con respuestas clínicamente significativas en ensayos pequeños con agentes como imatinib¹³⁶.

1.1.7.3.3. Inmunoterapia: opciones reales de curación para algunos pacientes.

Actualmente, la inmunoterapia es una modalidad de tratamiento sistémico que se ha posicionado como fundamental en el MM metastásico. El desarrollo actual de la inmunoterapia se basa en diferentes agentes que incluyen los anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 y los anticuerpos anti-muerte programada 1.

El modelo de anticuerpo monoclonal anti-CTLA4 es el Ipilimumab. CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) es un punto clave en la inhibición de la respuesta inmune adaptativa que compete con CD28 por su unión a B7 en las células presentadoras del antígeno, bloqueando de esta manera la activación de las células T. Al inhibir CTLA-4, Ipilimumab potencia la respuesta inmune incluyendo la respuesta antitumoral^{133,135}.

Los anticuerpos anti-muerte programada 1 (antiPD-1) son Pembrolizumab, Lambrolizumab y Nivolumab. Los receptores PD-1 se expresan en las células T citotóxicas y atenúan la respuesta de dichas células cuando se unen a su ligando. De este modo, también los anticuerpos anti-PD1 potencian la respuesta inmune antitumoral^{133,135}.

En un ensayo aleatorizado, la combinación de Nivolumab más Ipilimumab aumentó significativamente la tasa de respuesta en comparación con dichas terapias por separado, por lo que actualmente ésta es la opción preferida por muchos clínicos¹³⁹.

Las respuestas a la inmunoterapia pueden desarrollarse lentamente y los pacientes pueden tener un empeoramiento transitorio de la enfermedad antes de que ésta se estabilice o el tumor regrese¹³⁵. En aproximadamente el 20% de los pacientes, el Ipilimumab puede producir respuestas duraderas una vez finalizada el tratamiento. Aunque la duración del seguimiento en los ensayos clínicos es más corta para el grupo de los anti-PD1 y para la combinación de Nivolumab con Ipilimumab, parece que estos fármacos también pueden inducir respuestas duraderas tras la interrupción del tratamiento. El 40-50% de los pacientes que reciben monoterapia con Nivolumab o Pembrolizumab y hasta el 70-80% de los que se tratan con la combinación de Nivolumab e Ipilimumab permanecerán vivos a los dos años. Cabe destacar que el tratamiento con Ipilimumab y, en menor grado, con los anticuerpos anti-PD-1, está asociado con efectos secundarios de perfil autoinmune, que en ocasiones pueden ser severos, como colitis, hepatitis, hipofisitis y lesiones mucocutáneas¹³⁹. El desarrollo de efectos adversos autoinmunes parece estar relacionado con la respuesta antitumoral en algunos estudios. En cuanto a los efectos cutáneos, el desarrollo de vitíligo y poliosis en pacientes con MM metastásico tratados con inmunoterapia se han asociado a una mejor respuesta tumoral¹⁴⁰ (figura 1.6).

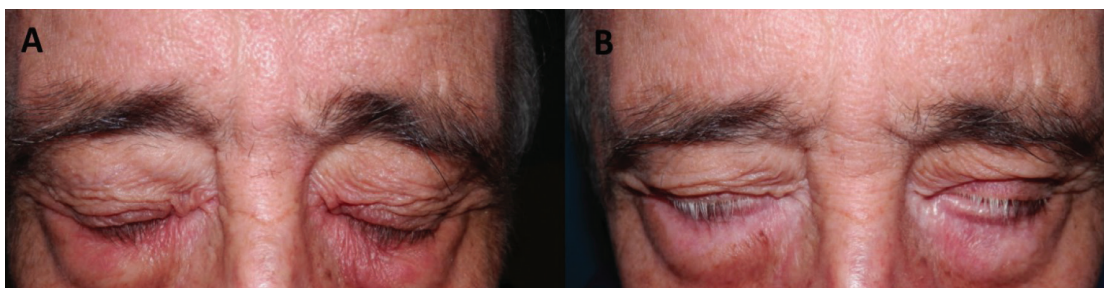


Figura 1.6. Evolución clínica de un paciente con MM metastásico en tratamiento con Ipilimumab: A) previa al inicio del tratamiento; B) tras finalizar el tratamiento, el paciente presentó una respuesta completa con remisión de la enfermedad y simultáneamente, desarrolló vitíligo periorbitario y poliosis de las pestañas.

1.1.7.3.4. Metastasectomía y radioterapia en casos seleccionados.

La metastasectomía quirúrgica se contempla en pacientes con un número muy limitado de metástasis, ya que puede retrasar la necesidad de tratamiento sistémico, y ocasionalmente, producir beneficios duraderos con mejorías en las tasas de supervivencia a los 5 años. La resección quirúrgica de las metástasis también puede tener un papel importante en la erradicación de la enfermedad residual para aquellos pacientes que han tenido una buena respuesta a la terapia sistémica¹³³.

Dada la eficacia mejorada de los tratamientos sistémicos para los pacientes con MM avanzado, el papel de la radioterapia paliativa en la enfermedad oligometastásica sintomática precisa reevaluarse. Podría indicarse en pacientes con progresión sintomática aislada o enfermedad oligometastásica demostrada histológicamente y no resecable después de tratamiento sistémico.

1.1.7.3.5. Futuro del tratamiento del melanoma diseminado: ¿combinaciones con la eficacia deseable y a un coste asumible?

En cuanto a la elección y secuenciación de los tratamientos en pacientes con MM avanzado, tanto la inmunoterapia como la terapia dirigida han establecido su papel terapéutico en base a tasas significativas de remisión duradera y a su impacto en SG. En el momento actual existen múltiples ensayos clínicos en marcha con diferentes alternativas terapéuticas y en diferentes secuenciaciones, para determinar el enfoque óptimo de tratamiento para estadios específicos, en base a las características tanto del paciente como del tumor^{139,141}. La presencia de mutaciones en BRAF no es condición indispensable para comenzar un tratamiento de primera línea con un inhibidor específico. Sin embargo, tanto la urgencia en conseguir o no una rápida respuesta, como la evolución de la enfermedad, sí que van a ser circunstancias determinantes para que el oncólogo decida si el inicio del tratamiento es con inmunoterapia o con inhibidores de BRAF-MEK.

Una reciente publicación ha revisado los costes de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los diferentes estadios del MM. Los costes son mayores según se incrementa el estadio y de forma significativa en el estadio IV. En concreto, el tratamiento con Ipilimumab (el coste de los 4 ciclos del fármaco y del hospital de día) supone 82.173 euros³¹. El tratamiento mensual con Vemurafenib en monoterapia supone 33.766 euros pero la mediana de tratamiento suelen ser 6 meses, por lo que el coste del tratamiento por paciente puede llegar a alcanzar 67.532 euros³¹. Si se asocia con un inhibidor de MEK, combinación que ha demostrado los mejores resultados en cuanto a tasa de respuestas (SLP y SG), el coste por paciente asciende a algo más de 185.000 euros, teniendo en cuenta que la mediana de duración de tratamiento se sitúa en 12 meses (según precio aprobado por la Agencia Española del Medicamento).

Si ponemos como referencia el coste del tratamiento con Ipilimumab combinado con Nivolumab, la cuantía ascendería aproximadamente a 110.000 euros en los 12 meses de mediana que tardan en progresar los pacientes (según precio aprobado por la Agencia Española del Medicamento).

Un estudio reciente ha analizado la relación coste-efectividad de algunos de estos nuevos tratamientos comparándose con Dacarbacina. La conclusión es que el coste del tratamiento con las nuevas terapias es mayor que cualquier umbral de eficacia y coste deseable¹⁴². Pese a los esperanzadores datos de supervivencia y a que estos nuevos fármacos han cambiado la historia natural de la enfermedad metastásica, es evidente que la prevención primaria y el diagnóstico precoz son las mejores y más efectivas estrategias por su demostrada disminución en la mortalidad específica por cáncer, debiendo ser nuestros objetivos prioritarios.

1.1.8. Seguimiento del paciente con melanoma.

1.1.8.1. Vigilancia relacionada con la aparición de nuevos melanomas primarios.

Los pacientes con historia previa de MM tienen un riesgo mayor de desarrollar un segundo MM, con un riesgo del 2,8% a los 5 años y del 3,6% a los 10 años^{55,143,144}. Algunos estudios describen una incidencia incluso mayor, como un análisis de una cohorte de pacientes con MM seguida durante 7 años con un desarrollo de un 8.6% de segundos MM¹⁴⁵. En los pacientes con múltiples MM se ha descrito una historia familiar de MM en el 21% de los casos frente al 12% de aquellos con un único MM, y un número de nevus atípicos de hasta del doble de lo normal (38% vs 18%)¹⁴⁶. Ante la sospecha de condicionantes genéticos se debe valorar hacer estudio genético del paciente y familiares⁵⁰.

En conclusión, en los pacientes con antecedente personal de MM se aconseja mantener el seguimiento clínico de por vida, porque en la mayoría de los casos de tumores de buen pronóstico, el riesgo de desarrollar un segundo MM es superior al de desarrollar metástasis del primer cáncer.

1.1.8.2. Vigilancia en relación con la recurrencia loco-regional y la diseminación sistémica.

No existe consenso en cuanto a las pruebas ni a los intervalos temporales de las revisiones¹²¹. Algunas de las guías que actualmente podemos consultar son la guía catalano-balear¹²⁷, la guía de consenso europea¹⁴⁷, la guía ESMO (acrónimo de European Society for Medical Oncology)¹⁴⁸, la guía estadounidense¹¹⁵ y la guía NICE¹⁴⁹.

El objetivo primario en el seguimiento del paciente con MM primario asintomático es la detección precoz de recurrencias resecables quirúrgicamente. Se acepta que la detección temprana de enfermedad metastásica asintomática a distancia no afecta a la supervivencia media.

No existe evidencia que apoye un intervalo de seguimiento específico para pacientes con MM en cualquier estadio. Se recomienda al menos un seguimiento anual, aunque los periodos pueden variar de 3 a 12 meses según el riesgo de recurrencia y de desarrollar segundos MM, si se asocian nevus atípicos y/o antecedentes familiares de MM¹¹⁵.

Se ha demostrado que el 73% de las recurrencias son detectadas por el propio paciente o por su pareja¹⁵⁰ por lo que todos los pacientes deben ser educados acerca de autoexámenes periódicos de la piel y en algunos casos, en la detección del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales. El examen clínico sigue siendo el medio más importante para detectar enfermedad local, regional o a distancia¹¹⁵.

En estadios bajos (I y II) la mayoría de las guías nacionales disponibles recomiendan realizar analítica con LDH y radiografía de tórax y algunas indican ecografía abdominal, variando en frecuencias de revisiones cada 6 o 12 meses y en la duración desde 3 a 5 años¹²¹. Sin embargo, no hay evidencia científica que apoye la realización de rutina de pruebas de imagen en pacientes asintomáticos

con estadios clínicos I y II, ya que la identificación de la enfermedad metastásica en estos estadios es insignificante. La ecografía ganglionar sí podría ser de utilidad en el seguimiento para la evaluación de los ganglios linfáticos regionales pero no se incluye de manera protocolizada en todas las guías¹²¹. La realización de una analítica con LDH no está tampoco justificada con la evidencia científica actual, ya que no se ha demostrado que sea útil para detectar enfermedad metastásica en esos estadios¹²¹. En base a estos datos, las guías internacionales de países con elevada incidencia de MM (Australia y EEUU) recomiendan el seguimiento con el examen físico exclusivamente y no realizar pruebas complementarias en pacientes asintomáticos, llevándose a cabo sólo si están indicadas clínicamente por signos o síntomas sospechosos¹²¹.

Aunque los estudios de imagen de vigilancia como la TAC toracoabdominal puede considerarse en pacientes con mayor riesgo de recurrencia (estadio IIB y superiores), el rendimiento permanece bajo en pacientes asintomáticos con una tasa de falsos positivos relativamente alta, siendo controvertida su realización rutinaria y en cualquier caso no se recomienda más allá de 5 años. La PET/TAC es una técnica sensible en pacientes con MM metastásico, pero su papel en el seguimiento de pacientes asintomáticos de alto riesgo no está claro¹⁵¹. Por todo ello, es recomendable que las pruebas solicitadas se ajusten en lo posible a la evidencia científica actual, con preferencia por pacientes sintomáticos, ya que además no debe subestimarse la radiación administrada con las diferentes pruebas de imagen así como el coste económico de las mismas y la ansiedad que producen los falsos positivos.

La frecuencia de recurrencias tardías (más allá de 10 años) varía entre 1-25%. La probabilidad de las recurrencias es mayor en los 3 primeros años tras el diagnóstico y disminuye después rápidamente (en el caso de los estadios II y III, las tasas de recurrencia disminuyen al nivel del estadio I a los 10 años). Por ello, algunas guías recomiendan el seguimiento durante 3-5 años y otras hasta los 10 años para tumores gruesos, aunque no existe consenso y en muchas unidades de MM se sigue al paciente de por vida, especialmente a los pacientes con múltiples nevus atípicos¹⁵².

1.1.9. Diagnóstico precoz del melanoma: retos pendientes.

1.1.9.1. El diagnóstico precoz del melanoma puede salvar vidas y reducir costes.

Según las últimas estadísticas, hasta el 70% de los diagnósticos actuales de MM se realizan en estadio I¹²¹. Aún así, el porcentaje de casos en estadio avanzado acarrea un importante coste sanitario. En EEUU el promedio anual del coste del MM aumentó en un 288% comparado con el 25% de los otros cánceres, entre los periodos 2002-2006 y 2007-2011¹¹.

La supervivencia disminuye de manera drástica según aumenta el estadio tumoral como se recoge en la tabla 1.4 en la que se describe la supervivencia a los 10 años de los diferentes estadios del MM según las clasificaciones AJCC 2002 y 2010¹⁵³. A pesar de los importantes avances en el tratamiento del MM metastásico, ésta sigue siendo una enfermedad que va a causar la muerte de la mayoría de los pacientes que lo padecen. La única estrategia que resulta eficaz para aumentar de

manera significativa la supervivencia es el diagnóstico precoz de lesiones incipientes que asocien por tanto un riesgo bajo de diseminación¹¹ (figura 1.7).



Figura 1.7. Varios casos de MM gruesos y de mal pronóstico que presentaron recaídas metastásicas posteriores. A) Varón de 57 años con melanoma nodular ulcerado de Breslow 3.5 mm extirpado en la pierna izquierda y con BSGC negativa. Dos años después, el paciente presentó una recaída con recidiva local pura invasora y afectación ganglionar inguinal. B) Mujer de 81 años con melanoma acral extirpado en dorso de pie derecho que estaba ulcerado y tenía un espesor de 5 mm. Posteriormente desarrolló múltiples satelitis, metástasis en tránsito y afectación ganglionar a nivel de dicha extremidad. C y D) Mujer de 72 años con MES de Breslow 15 mm extirpado en la cara posterior del brazo derecho. Seis meses después, la paciente desarrolló afectación ganglionar axilar derecha, satelitis y metástasis en tránsito. Además presentaba lesiones a distancia en forma de metástasis cutáneas. Estos casos clínicos enfatizan la importancia del diagnóstico precoz del MM, tanto para mejorar la supervivencia como para evitar las complicaciones asociadas a estadios avanzados.

Tabla 1.4. Tasas de supervivencia a los 10 años en función de la agrupación de estadios clínicos y patológicos de MM para las clasificaciones AJCC 2002 y 2010¹⁵³.

Estadio	Agrupación de estadios patológicos	Tasa de supervivencia (%) a los 10 años	
		2002	2010
Estadio 0	Tis N0 M0		
Estadio IA	T1a N0 M0	88	94
Estadio IB	T1b-T2a N0 M0	80	85
Estadio IIA	T2b-T3a N0 M0	64	67
Estadio IIB	T3b-4a N0 M0	52	56
Estadio IIC	T4b N0 M0	32	40
Estadio III	IIIA: T1-4a N1a/N2a M0	60	68
	IIIB: T1b-T4b N1a/N2a M0	42	44
	T1a-T4a N1b/N2b M0	40	44
	T1a-T4a/b N2c M0	48	52
	IIIC: T1-4b N1b/2b M0	20	30
Estadio IV	T1a-T4b N3 M0	18	26
	Cualquier T-N y M1	2.5-10	2.5-5

1.1.9.2. Cribado poblacional del melanoma: ¿es una opción viable y recomendable?

El cribado del cáncer está justificado cuando cumple una serie de factores:

- El tumor tiene una alta prevalencia y morbi-mortalidad.
- Se conoce la historia natural de la enfermedad.
- El tratamiento precoz puede evitar morbilidad o mortalidad.
- Se dispone de un test que resulta aceptable, económico y seguro.

El cribado poblacional del melanoma cumple alguno de estos criterios tales como: la incidencia en aumento y una mortalidad alta; la historia natural conocida; el hecho de que los pacientes en riesgo estén dentro del sistema sanitario con factores predisponentes fácilmente identificables y que la exploración física sea un método de identificación sencillo para el cribado. Por otro lado, las limitaciones para el cribado serían: la falta de ensayos clínicos randomizados que apoyen esta teoría;

el alto coste de los ensayos; la necesidad de profesionales cualificados y que sería preciso mantener el seguimiento de la población de riesgo. Además, determinadas circunstancias clínicas ponen en cuestión el valor del cribado como son: la menor sensibilidad del examen físico para el diagnóstico de los MM amelanóticos; el rápido crecimiento de los MN que imposibilita su diagnóstico en el periodo de cribado; el hecho de que el cribado pueda llevar a muchos falsos positivos por biopsias de lesiones benignas; los resultados falsos positivos que tienen un impacto económico y psicológico y el hecho de que los patólogos puedan disminuir su “umbral” para diagnosticar lesiones malignas en el contexto de campañas de cribado¹⁶.

El cribado del MM difiere del de otras neoplasias porque no requiere un procedimiento invasivo ni una puesta en marcha que resulte costosa, pudiéndose llevar a cabo como parte de examen físico de rutina o cribado público gratuito¹⁵⁴.

Mientras múltiples estudios apoyan el valor de la detección precoz del MM a través del cribado con examen clínico cutáneo¹⁵⁵, las evidencias de que esto se traslade a una reducción de la mortalidad son insuficientes si se realiza en el contexto de campañas de cribado¹¹. Este tema causa controversia y, mientras que organizaciones como la Academia Americana de Dermatología y otras sociedades americanas defienden el cribado bajo ciertas circunstancias^{154,156}, otros no lo hacen. Así, el grupo de trabajo americano U.S. Preventive Services Task Forces de EEUU (USPSTF) estableció tanto en 2009 como en 2015, la falta de evidencia para recomendar el cribado de cáncer de piel como parte de las prácticas de cuidado primarias por la falta de un ensayo clínico prospectivo, controlado y randomizado que evalúe el impacto del cribado en la mortalidad del MM. El USPSTF concluye que “la evidencia actual es insuficiente” para evaluar el balance de beneficios y de daños potenciales (efectos físicos y psicológicos de diagnósticos erróneos y biopsias innecesarias) del cribado visual del cáncer de piel en adultos y lo clasifica como “pendiente de una recomendación final”. Puntualizan que estas recomendaciones no deberían hacer que se minusvalore la importancia del cáncer de piel y que debe servir de motivación para delimitar los grupos de riesgo en los que los beneficios superen los riesgos¹⁵⁶.

Los estudios poblacionales de cribado de MM que existen a día de hoy son escasos y, en su mayoría, con un diseño que hace que tengan poca calidad de la evidencia (estudios ecológicos, casos controles y estudio de cohortes)¹⁵⁷. El más representativo fue un programa de cribado poblacional llamado SCREEN que se realizó en un estado de Alemania en 2003^{158,159} al que siguió un programa nacional de cribado en dicho país en 2008^{160,161}. Este estudio mostró resultados prometedores con reducciones de un 50% en las tasas de mortalidad que no se observaron en los estados periféricos que no tenían programas de cribado¹⁵⁸. El cribado se realizaba por médicos de atención primaria a individuos mayores de 20 años y si existían dudas se derivaban a dermatología. La incidencia de MM in situ aumentó en un 47% y casi el 90% de los MM detectados tenían un espesor menor de 1 mm. Durante los dos años siguientes al estudio, la incidencia de tumores de 1-4 mm disminuyó significativamente entre hombres y los de 1-2 mm entre mujeres. En base a estos resultados iniciales, el programa de cribado se extendió al resto del país pero las tasas de mortalidad permanecieron

estables en la nación y las reducciones en la mortalidad del estado que inició el programa no se sostuvieron¹⁶⁰. Un reciente metaanálisis de los estudios realizados sobre cribado concluye que éste suele asociarse a MM más finos e incluso a disminución de la mortalidad, pero que, de manera similar a lo comentado previamente, debido al diseño de los estudios la calidad de la evidencia es aún baja¹⁵⁷.

En el estudio SCREEN se estimó que habría que hacer cribado al menos a 25.000 individuos para evitar una muerte por MM. Esto contrasta con el dato de que hay que hacer mamografías a 1500 mujeres de entre 50-59 años para evitar una muerte por cáncer de mama^{16,154}. Por ello, aunque el estudio SCREEN demostró que el cribado es viable, no está claro que sea recomendable realizarlo en la población general por su baja incidencia ya que podría haber una alta tasa de falsos positivos y su realización supondría un alto coste¹⁶². Se recomienda enfocarlo a los subgrupos de población de alto riesgo para incrementar la prevalencia de la enfermedad en la población analizada y disminuir la tasa de falsos positivos mejorando el coste-efectividad¹⁵⁴. Los siguientes factores pueden ayudar a definir un subgrupo de riesgo: varones, mayores de 50 años, fototipo claro, inmunosuprimidos, nivel sociocultural bajo, historia familiar de MM (más de un antecedente) y múltiples nevus (algunos autores proponen definirlo como más de 20 nevus en los brazos) o nevus atípicos^{16,154}.

La consulta CLP permite hacer cribado poblacional de MM dirigido a pacientes de mayor riesgo o dificultad de vigilancia pero además, puede dar soporte logístico y formativo a campañas de cribado más amplias, implicando a dermatólogos generales y médicos de familia.

1.1.9.3. Problemática del diagnóstico diferencial clínico del melanoma en sus fases iniciales.

El MM supone en muchas ocasiones un reto diagnóstico en sus fases iniciales por su similitud con otras lesiones, de estirpe melanocítica o no, lo que puede dificultar el objetivo del diagnóstico precoz. De esto se deduce la necesidad de optimizar la capacidad diagnóstica del clínico, no extirpando de manera indiscriminada lesiones benignas sin hacerlo en lesiones que son malignas y que clínicamente suponen un “reto diagnóstico”.

1.1.9.3.1. Nevus melanocíticos como simuladores de melanoma y melanomas sin hallazgos clínicos de sospecha.

Tanto los nevus adquiridos (junturales, compuestos o intradérmicos), como los congénitos y algunos tipos especiales de nevus o incluso los lentigos solares pueden presentar atipia clínica en forma de irregularidades en la forma, color o cierta asimetría. Histológicamente pueden mostrar displasia arquitectural y/o citológica aunque el concepto de displasia-atipia es muy controvertido y en general hay escasa correlación entre la atipia clínica y la displasia histológica¹⁶³⁻¹⁶⁵. Puedan o no llegar a malignizar, los nevus atípicos pueden cambiar con el tiempo lo que dificulta su manejo diagnóstico y obliga al clínico a mantener una actitud cautelosa (figura 1.8).

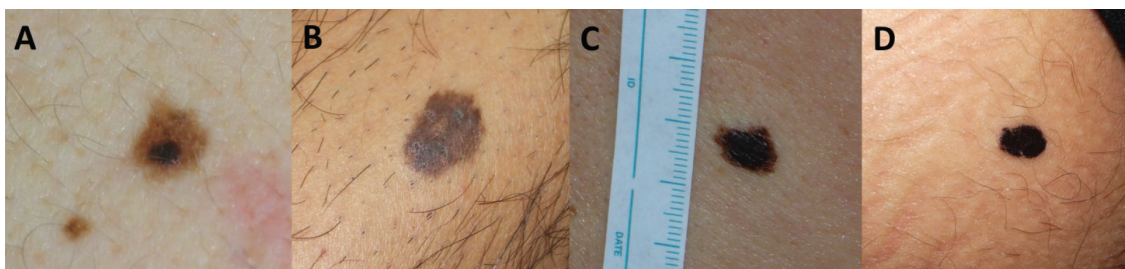


Figura 1.8. Los nevos melanocíticos que presentan atipia clínica pueden plantear dificultades de diagnóstico diferencial con el MM. Las siguientes lesiones requirieron análisis histológico para su confirmación diagnóstica: A) nevus compuesto; B) nevus congénito; C) nevus con atipia-displasia; D) nevus de Reed.

Hay lesiones melanocíticas con especial dificultad de diferenciación clínica del MM, como el nevus recurrente y los nevos acrales¹⁶⁶. Aunque la mayoría de las veces la distinción entre nevus de Spitz y MM va a ser posible, el nevus de Spitz puede provocar dudas diagnósticas tanto clínicas como histológicas para su diferenciación del MM spitzoide, habiéndose descrito en una serie una incidencia del 40% de errores diagnósticos¹⁶⁷. Tanto los nevos clínicamente atípicos como el nevus de Spitz son ejemplos de lesiones que provocan frecuentes extirpaciones y producen una baja especificidad en el diagnóstico.

Por otro lado, los MM con escasa expresividad clínica que simulan nevos, conllevan una baja sensibilidad, ya que su dificultad diagnóstica hace que muchas veces no se extirpen. En este grupo se incluyen, por ejemplo, los MM con diámetro menor de 6 mm en las que la dermatoscopia puede ser muy útil, y lesiones sin datos específicos dermatoscópicos de MM, pero que cumplen la llamada regla del “patito feo” y que destacan por ser lesiones diferentes al resto del patrón general uniforme de lesiones del paciente¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

1.1.9.3.2. Lesiones no melanocíticas pigmentadas simuladoras de melanoma y melanomas que simulan lesiones no melanocíticas pigmentadas.

La tumoración no melanocítica más frecuentemente confundida en la clínica con el MM es el carcinoma basocelular (hasta un 6-10% están pigmentados) según varias series publicadas^{171,172}. También se suele confundir el MM con la queratosis seborreica pigmentada que puede tener una similitud clínica sorprendente con el MM en lesiones sobrelevadas¹⁷³. Otras lesiones con las que se puede confundir son la queratosis actínica pigmentada, el carcinoma epidermoide/queratoacantoma, la verruga vírica con hemorragia, el angioqueratoma y el dermatofibroma, entre otros^{171,172}.

En cuanto a la importancia del reconocimiento clínico del MM que simula lesiones no melanocíticas, estas lesiones suelen ser más gruesas que los simuladores melanocíticos, y si no se sospechan, puede haber un majeo inadecuado de las mismas y en ocasiones un retraso en el diagnóstico.

1.1.9.3.3. La especial dificultad de las lesiones poco o nada pigmentadas.

El MM amelanótico representa del 1.8% al 8.1% del total de los casos¹⁷⁴ (figura 1.9). Cualquier MM puede serlo aunque se observa con frecuencia en los subtipos nodulares (hasta en un 50% de los casos), desmoplásicos y ungueales¹⁷⁵. Un estudio describió que el subtipo desmoplásico se sospecha en menos de un tercio de los casos¹⁷⁵. Al no presentar pigmento o hacerlo de manera muy escasa, pueden simular una variedad amplia de lesiones benignas como nevus intradérmico, queratosis seborreica, verruga vulgar, angioma, granuloma piogénico, queratosis actínica e incluso una cicatriz. Del mismo modo puede simular lesiones malignas como carcinoma basocelular, queratoacantoma, enfermedad de Bowen, carcinoma de células de Merkel y fibroxantoma atípico^{176,177}.

Aunque inicialmente se describió un peor pronóstico para pacientes con MM amelanótico, posteriormente se ha demostrado que ante igual grosor la supervivencia es similar. El problema viene dado por el retraso en su diagnóstico, que se da en fase de crecimiento vertical y que provoca mayor riesgo de producir metástasis¹⁷⁸. En el caso del MN con una fase de crecimiento rápida, estimada en 0.5 mm por mes, el diagnóstico precoz resulta esencial y podría mejorarse con diferentes medidas, entre otras las de educación poblacional sobre los “datos de alarma” en las lesiones de la piel¹⁷⁵.

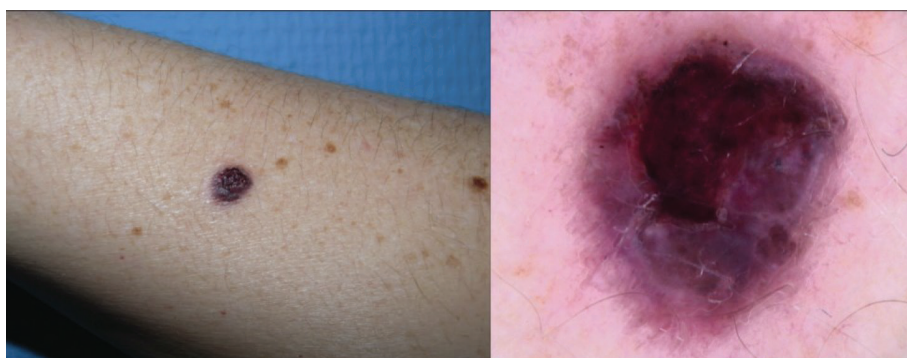


Figura 1.9. Paciente de 40 años con nevus en brazo derecho que consultó por cambios y episodios recientes de sangrado en el mismo. La evolución clínica y el dato de ser una lesión sobreelevada, hacían obligatoria la extirpación. El estudio histológico reveló un melanoma nodular de Breslow 1.5 mm y ulcerado.

1.1.9.3.4. Reglas ABCD, ABCDE y los 7 puntos de MacKie.

El acrónimo ABCD para el cribado de melanoma fue descrito en 1985 con el objetivo de proporcionar a la población general y a los médicos de atención primaria una regla mnemotécnica para el diagnóstico precoz de MM cutáneo¹⁷⁹. Los criterios son: A: asimetría; B: bordes irregulares; C: múltiples colores; D: diámetro mayor de 6 mm (figura 1.10).



Figura 1.10. Melanoma de extensión superficial de 2.7 mm de Breslow que cumple los criterios de la regla ABCD.

A pesar de su uso generalizado como guía en campañas de educación, es evidente que la regla presenta limitaciones ya que no es útil ni en MM pequeños (los de tamaño ≤ 6 mm que tienen una incidencia superior al 30% en algunas series), ni en aquellos que son nodulares, desmoplásicos y lesiones amelanóticas. A la inversa, muchos nevus atípicos y lesiones no melanocíticas, como las queratosis seborreicas, cumplen la mayoría de los criterios ABCD^{16,180}.

Por las limitaciones previas descritas de la regla ABCD, los autores posteriormente decidieron incluir la evolución temporal con la letra “E” que se refiere a la inestabilidad de una lesión, especialmente útil para la detección de casos de MN en el que un alto porcentaje de pacientes notan cambios. Decidieron no disminuir el límite de tamaño de 6 mm porque consideraron que no aumentarían significativamente la sensibilidad, pero sí disminuiría la especificidad al realizarse muchas extirpaciones innecesarias^{7,102,180}. Incluso tras la introducción de las mejoras, un estudio describió la incapacidad de la regla para diferenciar nevus melanocíticos atípicos de MM¹⁸¹.

La otra regla destacada para el diagnóstico precoz de MM se describió por MacKie en 1990¹⁸², y que está dirigida a los médicos de atención primaria para decidir sobre la necesidad de derivación de una lesión a su valoración por el especialista. En Reino Unido se utiliza “la lista de los 7 puntos” en las campañas de educación sanitaria para diagnóstico precoz de MM. La componen 3 “criterios mayores” (puntuá 2 puntos cada uno): cambios en el tamaño, en la forma y en el color; y 4 “criterios menores” (puntuá 1 punto cada uno): inflamación; costras o sangrado, molestias locales y diámetro mayor o igual a 7 mm. Cualquier lesión que tenga 3 o más puntos se debe remitir para valoración dermatológica¹⁸⁰.

Se han comparado las 2 reglas para determinar la más útil en el cribado de las lesiones susceptibles de ser MM, con resultados contradictorios: en un estudio se describió que la regla ABCDE era menos sensible para el diagnóstico de MM¹⁸³, mientras que en otro estudio, la regla ABCDE tenía similar especificidad (0.88 vs 0.94) y mejor sensibilidad (0.73 vs 0.44) comparada con la regla de los 7 puntos¹⁸⁴.

Como mensaje público para la población, la regla ABCDE puede ser difícil de entender y recordar y se han propuesto otras versiones reducidas como la regla AC (asimetría y cambios de color) y la regla del “patito feo”, en la que debe destacar aquella lesión que sea diferente al resto porque se parte de la premisa de que los nevus de un individuo comparten unas características comunes y que el MM a menudo va a ser diferente a sus nevus¹⁸⁰.

Con sus puntos fuertes y sus limitaciones, estas reglas pueden ser útiles para la detección precoz del MM en el contexto de campañas en la población, pero no sirven para el seguimiento de pacientes de riesgo elevado por múltiples nevus ya que muchas de sus lesiones pueden cumplir la regla ABCD.

1.1.9.3.5. Utilidad de la vigilancia basada en controles fotográficos panorámicos.

Se ha demostrado la efectividad de la fotografía corporal para la detección precoz del MM y para la reducción de extirpaciones innecesarias en pacientes de alto riesgo (múltiples nevus, nevus atípicos, historia personal o familiar de MM), mejorando la proporción de lesiones malignas respecto al total de lesiones pigmentadas extirpadas¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

Al permitir una comparación temporal de las lesiones, es muy útil para el reconocimiento de lesiones nuevas y de cambios sutiles por lo que permite la detección de MM incipientes que carecen de los característicos hallazgos dermatoscópicos y que previsiblemente habrían permanecido en la piel del paciente al no llamar la atención por su aspecto clínico “banal”. Examinada su utilidad en una serie, el 74% de los MM fueron extirpados por cambios evolutivos, mientras que el 19% se extirparon por ser nuevos¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Su efectividad se puede comprometer en zonas de piel cubiertas por ropa interior o por pelo y por ello no recogidas en las fotografías¹⁸⁹.

Sin embargo, en la práctica clínica no es lo habitual que la mayoría de los pacientes sean seguidos con fotografías corporales.

1.1.9.3.6. Limitaciones de la exploración visual: nace la dermatoscopia.

A pesar de aplicar las reglas para el diagnóstico precoz comentadas anteriormente y de valorar la evolución temporal, sigue existiendo un porcentaje de lesiones pigmentadas que por su clínica plantean dudas diagnósticas o la actitud adecuada a seguir. La sensibilidad clínica para el diagnóstico del MM invasor es del 80% en las mejores series y la precisión diagnóstica es del 60%¹⁹⁰.

Estas dificultades en ocasiones se pueden explicar por la fisiología del ojo humano (limitaciones ópticas propias del cristalino) y por las propiedades ópticas de la piel (reflexión y refracción irregular). En un intento por salvar estos impedimentos se desarrolló la dermatoscopia, aumentando así la precisión en el diagnóstico de las lesiones pigmentadas¹⁹¹.

1.2. DERMATOSCOPIA: UN AVANCE RELEVANTE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL MELANOMA.

1.2.1. Concepto, técnica e instrumentos.

El término de microscopía de epiluminiscencia (EPL o también llamada dermatoscopia) fue introducido por Pehamberger en 1987, desarrollando la técnica a partir de trabajos previos recogidos en la literatura científica desde años antes. La dermatoscopia es una técnica no invasiva que permite observar *in vivo* las lesiones cutáneas. Convierte en translúcida la capa córnea de la piel y asocia un sistema óptico que aumenta el tamaño de la imagen observada, consiguiendo una mejor visualización de la unión dermoepidérmica y de estructuras pigmentadas dentro de la epidermis^{189,191}.

Los primeros dermatoscopios manuales que salieron al mercado fueron los de inmersión, que precisaban de la interposición de un líquido o gel transparente entre la superficie cutánea y la lente para eliminar la refracción irregular de la luz y su reflexión directa. Posteriormente se desarrollaron los de luz polarizada, que no necesitan usar fluidos ni apoyar el aparato sobre la piel, ya que eliminan la reflexión directa en la interfase aire/capa córnea mediante un filtro de polarización cruzada con la de la luz emitida^{189,191}.

Los aparatos de dermatoscopia digital constan de una cámara de fotografía y de vídeo de color de alta resolución adaptada para la dermatoscopia y conectada a un sistema informático. El uso de un ordenador con un software adecuado permite archivar un gran número de imágenes que podrán ser manejadas fácilmente para su monitorización^{189,191} (figura 1.11).

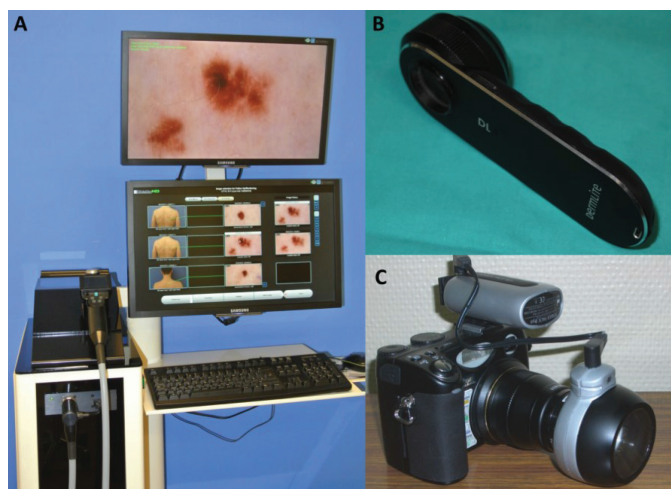


Figura 1.11. A) Equipo integrado para dermatoscopia digital (Molemax HD®). B) Dermatoscopio manual de luz polarizada (Dermlite DL3®). C) Cámara digital (Nikon®) con adaptador que se acopla a un objetivo para fotografía dermatoscópica con luz polarizada (Dermlite Foto®). Todos estos equipos se utilizan en las Consultas de Lesiones Pigmentadas del Hospital La Paz y del Hospital Infanta Sofía.

1.2.2. Dermatoscopia manual: una nueva perspectiva morfológica que mejora nuestra precisión diagnóstica. Limitaciones.

El uso de la dermatoscopia nos permite ver estructuras y colores que a simple vista no podemos ver. Para una revisión exhaustiva de las estructuras y patrones dermatoscópicos, se recomienda consultar en textos específicos al respecto¹⁹¹. La técnica no requiere de un consumo excesivo de tiempo, habiéndose determinado que la dermatoscopia aumenta el tiempo necesario para un examen completo de la piel en una media de 72 segundos¹⁹².

Diferentes estudios han evidenciado que la dermatoscopia mejora la precisión diagnóstica en un 49% pero cuando la técnica se realiza por clínicos experimentados^{193,194}. Un metaanálisis demostró que, después del entrenamiento apropiado, la técnica aumenta la sensibilidad diagnóstica desde el 74% con el “ojo desnudo” hasta el 90%, sin disminuir significativamente la especificidad¹⁹⁵. En un estudio se describió que los dermatólogos con 5 años de experiencia en dermatoscopia tenían un 92% de sensibilidad diagnóstica y un 99% de especificidad en el diagnóstico de MM desde imágenes dermatoscópicas, mientras que en manos de clínicos inexpertos la sensibilidad era del 69% con una especificidad del 94%¹⁹⁶ (figura 1.12).



Figura 1.12. A) Varón joven con una lesión asimétrica e hiperpigmentada pretorácica que consultaba por cambios recientes en la misma; B) clínicamente podría ser sugestiva de MM pero (C) la dermatoscopia era típica de queratosis seborreica pigmentada. La dermatoscopia permite aumentar la especificidad diagnóstica y evitar extirpaciones innecesarias.

Otro estudio describió que la dermatoscopia en manos de los médicos de familia aumentó la sensibilidad para el MM sin reducir la especificidad¹⁹⁷ y disminuyó el número de lesiones benignas extirpadas o derivadas para valoración en un 63,5%¹⁹⁸.

Una limitación de esta técnica es que no tiene resolución celular por lo que hay que hay determinadas estructuras que no se pueden ver. Además, aporta una imagen estática de la lesión sin posibilidad de ver la evolución de la misma. Pueden darse casos de falsos negativos ya que existen MM sin criterios de lesión melanocítica o en los que la técnica no nos ayuda a decidir si es melanocítica o no lo es, siendo los cambios evolutivos la clave para el diagnóstico^{189,199}.

1.2.3. Dermatoscopia digital: el valor potencial de la perspectiva evolutiva.

Los sistemas de dermatoscopia digital permiten el archivo de fotografías corporales totales y de las imágenes dermatoscópicas de los nevus. Se pueden registrar un número ilimitado de lesiones lo que hace posible la monitorización de los pacientes de alto riesgo al poder ser comparadas las imágenes de manera evolutiva¹⁸⁹.

Con la utilización únicamente de la dermatoscopia manual para la valoración inicial de los pacientes de alto riesgo en primera visita, podría haber un pequeño porcentaje de MM que no sean detectados por falta de datos clínicos evidentes de malignidad²⁰⁰. Por ello se recomienda la monitorización con dermatoscopia digital para apreciar cambios evolutivos y extirpar sólo las lesiones bajo ciertos criterios que serán abordados más adelante. Este abordaje ofrece una doble ventaja, ya que por una parte se diagnostican MM de forma precoz incluso de lesiones sin datos clínicos evidentes, aumentando así nuestra sensibilidad diagnóstica y por otra, se disminuye el número de extirpaciones innecesarias de lesiones atípicas pero estables evolutivamente, aumentando así la especificidad diagnóstica^{198,201-203}. Una tercera ventaja, que es difícilmente cuantificable pero que se debería marcar como un objetivo en el contexto del seguimiento con dermatoscopia digital, es evitar la aparición de MM. Este objetivo tiene sentido en la medida en que asumamos que un porcentaje de MM derivan de un nevus previo. Este tipo de lesiones van ser inestables y la dermatoscopia digital nos va a permitir su detección precoz cuando están ganando atipia, para extirparlos de manera previa a su transformación a MM⁸⁹.

Cabe destacar que la aportación de la dermatoscopia digital es muy relevante pero siempre asociada a las fotografías panorámicas, que nos permiten detectar cambios macroscópicos en lesiones que inicialmente pueden no haber sido seleccionadas para el seguimiento y adicionalmente identificar lesiones de nueva aparición²⁰⁴.

En base a los argumentos previos, la dermatoscopia digital parece resultar útil en la práctica clínica habitual. Sin embargo, algunos autores discuten si realmente lo es, como en un estudio inglés que analizó los resultados de las lesiones extirpadas en una unidad de referencia para detección precoz del MM y no hallaron disminución en el grosor de los MM extirpados²⁰⁵. Aunque existen pocas series publicadas sobre dermatoscopia digital con un elevado número de pacientes y un largo tiempo de seguimiento, en general, los MM diagnosticados en el contexto de un seguimiento con este protocolo son más finos, más pequeños y con supervivencia cercana al 100%^{203,206,207}.

En cuanto a cuáles son los pacientes candidatos a ser vigilados con dermatoscopia digital, la tendencia es incluir a aquellos con un número elevado de nevus atípicos. El problema es que con esta metodología de trabajo no incluiríamos al subgrupo de pacientes con factores de riesgo para MM y que presentan un escaso número de nevus. En el contexto asistencial de la práctica clínica habitual con unos recursos sanitarios limitados, sería recomendable reservar esta técnica para el seguimiento de los pacientes de mayor riesgo tanto por antecedentes personales o familiares de MM, como por mayor dificultad para la vigilancia por presentar numerosos nevus y un fototipo bajo⁸⁹.

1.2.4. Nuevas técnicas diagnósticas complementarias y alternativas a la dermatoscopia: retos y limitaciones.

Existen técnicas complementarias como la microscopía confocal que pueden resultar útiles en lesiones de difícil diagnóstico. Esta técnica utiliza un láser de baja potencia que refleja estructuras en la epidermis y crea una imagen tridimensional, con una resolución comparable a la histología. Alcanza una sensibilidad del 90% y una especificidad del 86% aunque su uso sigue siendo muy limitado por el coste del equipo, por el consumo del tiempo de consulta y por la necesidad de formación especializada. Esta técnica puede reducir el número de biopsias innecesarias y proporcionar información adicional sobre los verdaderos márgenes de una lesión concreta, como en el LM que frecuentemente presenta extensión subclínica².

Otras técnicas incluyen el uso de dispositivos multispectrales como SIAscope y MelaFind, que proporcionan mediciones según los diferentes cromóforos de la piel e incorporan un software de diagnóstico automatizado para el análisis de imágenes, proporcionando recomendaciones sobre si se debe realizar estudio histológico de una lesión en concreto. Aunque estudios recientes indican que, bajo condiciones experimentales, estas técnicas presentan alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, los estudios bajo condiciones reales de práctica clínica no son tan esperanzadores. La espectroscopia de impedancia eléctrica (dispositivo SciBase II) utiliza electrodos diminutos para medir la impedancia del tejido al flujo de corriente. Los estudios han demostrado alta sensibilidad pero especificidad variable, con algunos inconvenientes como la necesidad del prensado del área en solución salina y el que las mediciones de lesiones completas pueden llevar varios minutos. Por último, las aplicaciones de teléfonos inteligentes tienen una sensibilidad y especificidad muy variables, por lo que parece que su funcionamiento es altamente variable y poco fiable².

Todas estas técnicas no están aún implantadas y requieren de estudios que demuestren su superioridad a las utilizadas actualmente.

1.3. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL MELANOMA EN EL SIGLO XXI: DE LA AUTOEXPLORACIÓN A LA CONSULTA DE LESIONES PIGMENTADAS.

El diagnóstico del MM se puede dar en diferentes circunstancias clínicas en un amplio espectro que va, desde el diagnóstico por el propio paciente, a la detección en consultas especializadas a las que sólo debe acceder una población seleccionada.

1.3.1. Importancia y limitaciones de la autovigilancia.

De media, alrededor de la mitad de los MM son detectados por el propio paciente, aunque esto varía entre el 40-60%¹⁵⁴.

Varios estudios han demostrado que los MM detectados por los pacientes son significativamente más gruesos que los detectados por dermatólogos²⁰⁸⁻²¹⁰. Sin embargo, en pacientes entrenados, la autovigilancia es un factor asociado al diagnóstico precoz de MM²¹¹. Los pacientes se implican más con la autoexploración si son identificados como grupo de riesgo y educados por médicos¹⁵⁴. Un estudio demostró que el autoexamen disminuye el espesor medio de 0.95 a 0.77 mm frente a los que no lo hacen²¹² y en otro se evidenció que se disminuye el riesgo de la enfermedad avanzada y la mortalidad²¹³.

Las características favorecedoras de la autovigilancia del MM son: ≤ 60 años de edad; alto nivel educativo y capacidad para un buen acceso al sistema sanitario; paciente educado para autoexploraciones periódicas y ser conocedor de la regla ABCDE. Es más probable que las mujeres detecten sus MM y que los ancianos lo hagan menos, además de ser más probable que detecten un MM las esposas que los maridos¹⁵⁴. Estas características ponen de manifiesto que hay que fomentar la educación sanitaria con la regla ABCDE y la autovigilancia en el subgrupo menos proclive a la autodetección de lesiones y que incluye a ancianos, varones y personas con bajo nivel educativo.

1.3.2. Diagnóstico oportunista por médicos no dermatólogos y dermatólogos generales.

Como se ha comentado previamente, los MM detectados por clínicos son significativamente más finos que los detectados por los pacientes o por las parejas de los pacientes, en concreto, 0.40 mm frente a 1.17 mm y 1 mm respectivamente, según los datos de un estudio²¹⁴. Estos datos ponen de relevancia la necesidad de formar a médicos no dermatólogos en la detección del MM, que ocasionalmente puede ocurrir de forma oportunista, en el contexto por ejemplo, de la auscultación por parte de médicos generales. En un estudio en Francia en el que se formó a médicos de familia en la detección de lesiones sospechosas de MM, se disminuyó la tasa de MM gruesos¹⁵⁴.

Se han descrito casos de diagnóstico de MM fuera del ámbito médico, como por ejemplo por peluqueros, lo que puede tener interés en poner atención en la formación de estos profesionales para detectar lesiones en el cuero cabelludo, una localización no vigilada habitualmente por los pacientes y en la mayoría de las ocasiones tampoco en las consultas dermatológicas¹⁵⁴.

Se ha confirmado que las diferencias sustanciales en el grosor de los MM diagnosticados por los clínicos, son especialmente marcadas en el grupo de dermatólogos frente a pacientes y familiares^{154,215,216}. Un reciente estudio ha descrito una mejor evolución para el grupo de pacientes cuyo MM fue diagnosticado en el ámbito dermatológico respecto a los autodetectados²¹⁰. En otro estudio se observó que los médicos que utilizaban la dermatoscopia hicieron un cribado un 25% mejor de lesiones sospechosas que aquellos médicos que realizaban la exploración visual sin asociar la técnica²¹⁷. Por ello, es importante reforzar la formación en dermatoscopia en el ámbito dermatológico e incluso valorar su implantación a nivel básico en el ámbito de medicina general.

1.3.3. Vigilancia dermatológica regular en pacientes de riesgo de melanoma.

Para la población de bajo riesgo de MM, la educación acerca de los signos de alarma de melanoma y autoexploración son las medidas iniciales. A ello hay que unir la vigilancia dermatológica regular con exploración cutánea completa y dermatoscopia manual, que pueden tener importantes repercusiones para el paciente ya que el examen de la piel por un dermatólogo ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de MM¹⁶. En un análisis multivariante de los factores asociados al diagnóstico de MM fino, la detección de MM por un dermatólogo fue el predictor más fuerte para MM con espesor <1 mm²¹¹. De manera similar, un estudio mostró que los MM diagnosticados de manera precoz por dermatólogos era más probable que tuvieran un espesor $<0,75$ mm comparado con aquellos diagnosticados por no dermatólogos²¹⁸.

Se ha descrito que los MM detectados por dermatólogos tienen mejor supervivencia que los detectados por un médico no dermatólogo^{219,220}. El acceso por parte de los pacientes de riesgo a un dermatólogo puede tener un impacto en la mortalidad, como se demostró en una publicación donde se vio que tener al menos un dermatólogo en un centro sanitario de condado regional tenía mayor impacto en la mortalidad de MM que tener un hospital con un centro de cáncer, enfatizando el valor del diagnóstico precoz sobre el tratamiento de la enfermedad avanzada²²¹. Hay que centrar el seguimiento en aquellos pacientes con factores de riesgo y se ha demostrado que la vigilancia es coste-efectiva, tanto cuando se realiza cada 2 años en familiares de pacientes con MM, como cuando se hace en al menos una ocasión por un dermatólogo en la población mayor de 50 años aún sin antecedente familiar de MM¹⁶². Por ello, se debería valorar el seguimiento del subgrupo de pacientes de bajo riesgo de MM en una consulta de dermatología general, siempre que el clínico considere que puede realizar un abordaje correcto con fotografías corporales totales y dermatoscopia manual, ya que no todos los pacientes pueden ser derivados a una CLP por la limitación de recursos.

1.3.4. Vigilancia dermatológica avanzada en pacientes de riesgo elevado de melanoma: la Consulta de Lesiones Pigmentadas.

Un reciente metaanálisis revisó las guías de identificación y manejo de los pacientes de alto riesgo de MM y los resultados fueron concluyentes recomendando su manejo en el contexto de Consulta de Lesiones Pigmentadas. Los resultados demostraron que la dermatoscopia es especialmente útil en el manejo de pacientes con nevus atípicos ya que facilita el diagnóstico precoz, mejora la precisión diagnóstica y reduce la extirpación innecesaria de lesiones benignas²²². Es en este ámbito donde concurren circunstancias beneficiosas para la mejor capacidad en el diagnóstico precoz de MM, como son la mayor experiencia en dermatoscopia por parte del dermatólogo, un mayor tiempo de consulta por paciente y la posibilidad de seguimiento con dermatoscopia digital asociada a fotografías panorámicas.

Como se ha comentado previamente, un objetivo que creemos que habría que plantearse es intentar evitar la aparición de MM en los pacientes de alto riesgo en seguimiento, al menos, los derivados de nevus previos⁸⁹. La base de este planteamiento no es extirpar nevus atípicos sólo porque lo sean ya que la mayoría de ellos van a ser estables^{223,224}. Las recomendaciones de algunos autores, con amplia experiencia en el seguimiento dermatoscópico de pacientes de riesgo, se basan en valorar la extirpación de aquellos nevus con atipia elevada desde el inicio, de los inestables con ganancia de atipia y aquellos con evolución no convencional⁸⁹. Más adelante se discutirá el planteamiento de trabajo de diferentes CLP, el número de lesiones que se graban y los resultados alcanzados.

Consideramos que una cuestión de gran interés en la prevención secundaria del MM es determinar si las estrategias de diagnóstico que utilizamos actualmente están funcionando. En este trabajo hemos pretendido evaluar si la implantación de las Consultas de Lesiones Pigmentadas en hospitales de referencia puede tener repercusión en la incidencia y/o en la mortalidad del MM en nuestro medio, valorando además si nuestro trabajo podría ser extensible a otras poblaciones que se beneficiaran de las ventajas alcanzadas.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

La supervivencia del melanoma está estrechamente asociada a la precocidad del diagnóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 90% en lesiones de espesor inferior a 1 mm. En los casos avanzados, el pronóstico se ensombrece con tasas de supervivencia a los 5 años del 49% en los casos de Breslow >4 mm. A pesar de que actualmente tenemos disponibles nuevos tratamientos, éstos han demostrado ser eficaces en un subgrupo determinado de pacientes y aún no se consideran coste-efectivos. Esto pone de relevancia la importancia del diagnóstico precoz del melanoma, que sigue siendo a día de hoy la piedra angular de la prevención para que los pacientes que lo desarrollan no fallezcan por esta enfermedad.

En las últimas décadas, la incidencia de melanoma ha aumentado de manera considerable aunque la tendencia actual de la mortalidad parece que tiende a la estabilización. Esta tendencia poblacional ha llevado al desarrollo de estrategias para la prevención primaria y secundaria. Entre las medidas de diagnóstico precoz por el propio paciente se recomiendan la autoexploración y el conocimiento de la regla ABCDE, estando demostrado que un paciente concienciado sobre la importancia del diagnóstico precoz del melanoma consulta con mayor celeridad ante cambios observados en la piel. Los médicos de atención primaria tienen un papel relevante en el diagnóstico precoz de lesiones, muchas veces de manera oportunista, y por ello se debe insistir en su formación en el diagnóstico de cáncer cutáneo lo cual ha demostrado tener un efecto positivo en su capacidad diagnóstica. En el ámbito dermatológico, se ha extendido de manera general el uso de la dermatoscopia y se han desarrollado las Consultas Monográficas de Lesiones Pigmentadas para el manejo de pacientes de alto riesgo o con características que dificultan su seguimiento. En estas unidades específicas se utilizan de manera protocolizada los controles fotográficos panorámicos y la dermatoscopia digital, para la detección precoz de posibles cambios evolutivos problemáticos en pacientes con múltiples nevus melanocíticos.

En el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz se creó en 1995 una Consulta de Lesiones Pigmentadas (CLP) con un afianzamiento progresivo en el manejo de lesiones pigmentadas gracias a la incorporación de controles fotográficos, formación de los dermatólogos en dermatoscopia y adquisición de un equipo de dermatoscopia digital, entre otros. En el Hospital Universitario Infanta Sofía la CLP funciona desde la apertura del centro en el año 2008, incorporándose desde ese momento un equipo de dermatoscopia digital. Este afianzamiento progresivo de las CLP ofrece la posibilidad de evaluar si estas medidas mejoran la precisión diagnóstica de melanoma cutáneo en condiciones de práctica clínica habitual en la antigua área sanitaria V de la Comunidad de Madrid, lo que implicaría que los melanomas del ámbito de la CLP serían más pequeños y finos. Si esto se cumple, debería de haber diferencias en la evolución de los pacientes atendidos en la CLP en comparación con los otros ámbitos asistenciales, con un menor porcentaje de necesidad de realización de BSGC y de tratamiento adyuvante, un menor porcentaje de estadios avanzados al diagnóstico y una mejor evolución de los pacientes, lo que llevaría a una mayor supervivencia de los mismos.

2.2. HIPÓTESIS.

Las estrategias de trabajo utilizadas en las Consultas de Lesiones Pigmentadas de los Hospitales Universitarios La Paz e Infanta Sofía, en la práctica clínica habitual, para el diagnóstico precoz y preciso de melanoma podrían mejorar el pronóstico de los pacientes atendidos en las mismas en comparación con otros ámbitos asistenciales.

2.3. OBJETIVOS.

1. Descripción y análisis de las variables demográficas, clínicas e histológicas de los melanomas diagnosticados en la Unidad de Lesiones Pigmentadas del Hospital Universitario La Paz, en sus Centros de Atención Primaria y de Especialidades en el periodo 1998-2013 y en el Hospital Universitario Infanta Sofía desde el año 2008, comparando sus características en función del cuatrienio en el que fueron extirpados (1998-2001, en el que se inició la implantación y desarrollo de la CLP; 2002-2005, 2006-2009, 2010-2013, periodos en los que la CLP se ha ido consolidando y renovando con nuevos equipos de dermatoscopia digital y de fotografía) y también en función del ámbito asistencial donde se decidió la extirpación de cada melanoma (médicos no dermatólogos, dermatólogos generales o CLP).
2. Valoración de la complejidad, gradualmente mayor, del manejo del melanoma en función del mayor estadio de la enfermedad con aumento gradual del número de procedimientos, comorbilidad y costes para el sistema sanitario en función del mayor estadio de la enfermedad. Se realiza un análisis de dicho estadio al diagnóstico en los pacientes de la muestra y su repercusión en la evolución de los mismos, comparando los datos en función del periodo y ámbito de diagnóstico de los mismos.
3. Valoración de la evolución general de conjunto de la muestra, determinando los pacientes vivos sin o con progresión a estadio III o IV y fallecimientos atribuibles a la extensión del melanoma. Análisis específico para determinar los factores que influyen de forma independiente en la supervivencia. Análisis de la supervivencia en función de los periodos temporales de diagnóstico y del ámbito de extirpación, realizando una valoración específica de la evolución y supervivencia de aquellos pacientes con melanoma diagnosticados en la Unidad de Lesiones Pigmentadas para evaluar si el diagnóstico en dicho ámbito ha supuesto una medida útil en el diagnóstico precoz de melanoma.
4. Evaluación de los parámetros clínicos y evolutivos de los melanomas extirpados sin sospecha diagnóstica correcta, valorando las diferencias según el periodo temporal y el ámbito de extirpación.
5. Evaluación específica de las características tanto de los melanomas detectados en primera vista a CLP sin sospecha previa en visita previa reciente en otro ámbito, como de aquellos diagnosticados en CLP (en la primera exploración o en el seguimiento) en pacientes con múltiples nevus melanocíticos.
6. Evaluación específica de los melanomas “finos” (con Breslow ≤ 1 mm), atendiendo a sus características generales, a la evolución y a la supervivencia de los pacientes. Análisis comparativo de la supervivencia entre el grupo de melanomas “finos” en función del ámbito donde se decidió la extirpación de cada melanoma (médicos no dermatólogos, dermatólogos generales o CLP).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes diagnosticados de melanoma primario cutáneo.

3.2. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO.

En este estudio se han incluido todos los melanomas primarios cutáneos extirpados y remitidos para su estudio histopatológico a uno de los siguientes centros:

- Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz en Madrid desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2013.
- Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Infanta Sofía desde el 1 de febrero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se incluyen ambos centros porque la población incluida en el estudio es la que se corresponde con la antigua área sanitaria V de la Comunidad de Madrid, atendida por el Hospital La Paz hasta el año 2008 en el que se inauguró el Hospital Infanta Sofía, siendo desde entonces esta población valorada por sendos centros.

Al incluirse todos los MM registrados en los Servicios de Anatomía Patológica de sendos hospitales, el origen de los mismos podía ser el Servicio de Dermatología, cualquier otro Servicio quirúrgico, así como en cualquiera de los Centros de Especialidades y Centros de Atención Primaria pertenecientes a la antigua Área Sanitaria V de la Comunidad de Madrid, áreas de influencia de estos hospitales. No se han incluido pacientes pertenecientes al área V cuyo MM hubiese sido diagnosticado, extirpado y estudiado histológicamente en otro centro público ajeno al área V o en un centro sanitario privado, aunque su seguimiento posterior se hubiera llevado a cabo en el Hospital Universitario La Paz o en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

Los pacientes fueron incluidos de manera retrospectiva con un periodo de seguimiento de su evolución mínimo de 1 año (hasta el 31 de diciembre de 2014).

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo primario de origen conocido.

3.3.1. Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes cuyo melanoma primario fue diagnosticado en los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales La Paz e Infanta Sofía.

3.3.2. Criterios de exclusión.

Se excluyeron los melanomas primarios sin expresión en la piel, a saber:

- Melanomas primarios oculares (exceptuando los localizados a nivel de la piel del párpado).
- Melanomas primarios de semimucosas o mucosas como melanomas orales, anales o genitales (excepto los localizados en la piel de los órganos genitales externos).
- Melanomas primarios de partes blandas, lesiones correspondientes a metástasis cutánea de melanoma de origen desconocido y melanomas primarios dérmicos.

3.4. CRITERIOS DE BÚSQUEDA DE LOS TUMORES Y RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN.

Las fuentes utilizadas para identificar los tumores incluidos en este estudio han sido las bases de datos informatizadas de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz y del Hospital Universitario Infanta Sofía, donde se procesan todas las muestras para estudio histopatológico de todos los centros del área de referencia. Para hacer la búsqueda en las bases de datos, se filtraron todas las muestras de piel con “diagnóstico histopatológico de melanoma”. De este listado se excluyeron todas aquellas lesiones que cumplieran alguno de los criterios de exclusión antes definidos.

Tras la selección de las lesiones de acuerdo a la metodología desarrollada en el apartado anterior, se procedió a recoger los datos clínicos asociados mediante una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes correspondientes.

En el caso de los pacientes del hospital La Paz se acudió para ello a los datos localizados en los archivos del Hospital Universitario La Paz y sus Centros de Especialidades Periféricos asociados. La historia clínica incluye todos los informes clínicos del paciente, así como los informes relativos a la derivación del paciente desde los centros periféricos o desde consultas de otros servicios del propio hospital. Esta información fue complementada con la recogida de datos del archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz, la base de imágenes del equipo de dermatoscopia digital Molemax II® (utilizado desde el año 2003 hasta el 2013) y/o Molemax HD® (en uso desde el año 2013 hasta la actualidad). Finalmente y de forma esporádica, se entrevistó a algunos pacientes para recabar datos de interés referidos al manejo inicial de su caso. Los datos recogidos en el Servicio de Dermatología fueron completados con los informes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz, relativos tanto a la solicitud del estudio histológico de la muestra como al diagnóstico histopatológico definitivo.

Los datos de los pacientes pertenecientes al Hospital Universitario Infanta Sofía, fueron extraídos del programa de historia clínica electrónica Selene SP9®, en funcionamiento en dicho centro. Se precisó en algunos casos complementar la información con el archivo fotográfico del Servicio de Dermatología

del Hospital Universitario Infanta Sofía, con la base de imágenes del equipo de dermatoscopia digital FotoFinder HD® y con los informes del Servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital.

En todos los casos, la recogida y estudio de datos se efectuó tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de ambos hospitales.

3.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se recogieron una serie amplia de variables descriptivas para el total de la muestra de melanomas pero para el análisis de la variable “ulceración” y de todas aquellas variables que se refieren a la extensión del MM (extensión locorregional y diseminada al diagnóstico, BSGC, tratamiento adyuvante y evolución), sólo se incluyeron los MM invasores, es decir con Breslow mayor de 0 mm. Cabe destacar que en algunas variables se han utilizado criterios de la clasificación por estadios para el melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicada en 2002¹²³. Se decidió utilizar esta clasificación y no la que actualmente está en vigencia, la versión del 2009¹²², debido a varios motivos: 1) en los melanomas más antiguos de la serie no se disponía del dato del número de mitosis de las lesiones de Breslow ≤ 1 mm; 2) en la clasificación actual, se incluyen las metástasis ganglionares detectadas por técnicas inmunohistoquímicas y esta determinación no era posible en los melanomas de los periodos iniciales de nuestro estudio.

Las variables recogidas en nuestro estudio se describen a continuación:

- **Edad** del paciente en el momento del diagnóstico.

Para realizar los análisis estadísticos en algunos apartados se han agrupado los pacientes por intervalos de edad, en pacientes hasta 40 años, en el intervalo 40-60 y mayores de 60 años.

- **Sexo** del paciente: varón o mujer.
- **Año de la extirpación:** para el análisis retrospectivo de los 16 años del estudio, se han agrupado los MM en 4 periodos de 4 años (1998-2001, 2002-2005, 2006-2009, 2010-2013).
 - Periodo 1: 1998-2001. En este periodo ya existía de manera específica una Consulta de Lesiones Pigmentadas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz que se había creado en 1995. En esta época, cuando se decidía hacer seguimiento a un paciente por factores de riesgo de MM, éste se hacía con controles fotográficos panorámicos basales de las lesiones pigmentadas (Cámara Polaroid Macro 5 SRL®) que se entregaban al paciente y se insistía en el autoexamen periódico.

La CLP aumentó su actividad y en el año 2000 la frecuencia de la consulta pasó a dos días por semana y se incorporó a la unidad un equipo de fotografía dermatoscópica convencional (Heyne Dermaphot®).

- Periodo 2: 2002-2005. La actividad aumentó a 3 días por semana y en 2003 se adquirió un equipo de dermatoscopia digital Molemax II®, que se utilizó preferentemente para el mapeo

y seguimiento de pacientes con gran número de nevus melanocíticos aunque por razones logísticas aún se aplicaba a pocos pacientes.

- Periodo 3: 2006-2009. Es en este periodo se amplió el uso de la dermatoscopia digital a más pacientes y aumentó progresivamente la actividad de las CLP.
- Periodo 4: 2010-2013. Fue un periodo en el que la dermatoscopia digital estaba ya consolidada y se utilizaba al máximo rendimiento que admitía las CLP. En el área había más actividad de CLP (6 jornadas semanales en el Hospital La Paz y 2 en el Hospital Infanta Sofía) teniendo algunas de estas jornadas huecos disponibles para mapeo corporal completo, es decir, revisión completa del paciente con fotografías corporales y comparación temporal de las imágenes dermatoscópicas de casi la totalidad de lesiones melanocíticas.

- **Ámbito asistencial en el que se decide la extirpación:**

- Ámbito de Medicina General (Médicos de atención primaria y pediatras) o cualquier otro médico especialista no dermatólogo.
- Ámbito de Dermatología General, incluyendo a los médicos internos residentes de la especialidad (MIR) si fueron éstos los que evaluaron al paciente y decidieron la extirpación de la lesión.
- Ámbito de Consulta de Lesiones Pigmentadas, limitado a los tres dermatólogos que forman parte de la misma en el Hospital Universitario La Paz y a otros dos en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

Para la asignación de cada tumor al ámbito asistencial correspondiente se ha considerado el ámbito en el que se decidió la extirpación, y no aquel en que se efectuó la extirpación, ya que esto depende de la organización de la actividad asistencial en cada centro y no es un indicativo directo de quién decidió la extirpación porque depende también de los recursos quirúrgicos disponibles en cada centro. Igualmente, la sospecha diagnóstica asignada a cada tumor (de la que hablaremos en el siguiente apartado) es aquella que correspondía exclusivamente al ámbito en que se tomó la decisión de su extirpación.

Para una mejor comprensión del lector, se explican a continuación una serie de supuestos con casos reales y el modo de clasificarlos:

- Si un médico de atención primaria decide la extirpación de una lesión se le asigna a ese tumor el ámbito 1 como ámbito de diagnóstico. Esto no se ve influido porque el paciente fuera derivado para la intervención quirúrgica a los ámbitos superiores y, una vez allí, la lesión hubiera sido evaluada por dermatología general o por la CLP.
- Si un paciente fue remitido desde el médico de atención primaria al ámbito 2 sin un diagnóstico definitivo ni una decisión del manejo de la lesión, se le asignaría al ámbito 2. Esto cambiaría en caso de que el dermatólogo general hubiera remitido a su vez al paciente sin una decisión

definitiva al ámbito 3, en cuyo caso sería éste el ámbito de asignación ya que fue en el que se emitió un diagnóstico que condujo a la extirpación.

- Los casos de MM extirpados sin sospecha se han asignado al ámbito que decide hacer un estudio histológico de la lesión y, en el caso de que hayan sido valorados en varios ámbitos, al último de ellos.
- Aquellos pacientes remitidos a la CLP por motivos diferentes a la toma de una decisión clínica (por ejemplo, para toma de iconografía clínica y dermatoscópica para fines docentes o de investigación) no se asignan al ámbito 3 cuando la decisión de la extirpación ya se hubiese tomado en un ámbito inferior.

Los melanomas diagnosticados en la CLP han sido a su vez estudiados en tres situaciones diferentes de la práctica clínica habitual:

- En un primer análisis se han incluido todos los melanomas, sospechados o no antes de su exéresis, que fueron extirpados por indicación de los dermatólogos de la CLP. Se incluyen casos derivados desde ámbitos previos sin sospecha de MM, casos en los que no se pudo determinar su modo de acceso o sospecha con la que fueron remitidos a la unidad, pacientes que accedieron directamente a la CLP (trabajadores del Hospital y familiares de pacientes de la consulta) así como los melanomas detectados en pacientes en seguimiento. En total se incluyen 318 MM que se han comparado con el total de los MM detectados en cada uno de los otros dos ámbitos en el periodo 1998-2013.
- En un segundo análisis se han incluido aquellos MM de la CLP en los que existía constancia de una visita previa reciente a otro ámbito asistencial en el que no hubo sospecha del tipo de lesión. Se ha establecido de manera arbitraria un periodo de 3 meses como visita reciente, ya que este plazo de tiempo es una demora razonable en las derivaciones no preferentes a la CLP pero es un plazo corto para la aparición de un melanoma nuevo o cambios sustanciales en el mismo entre las dos visitas. En esta categoría hay 123 MM, que han sido comparados con el resto de MM de los ámbitos no CLP en el periodo 1998-2013.
- En un tercer análisis, se han incluido los MM detectados en pacientes de riesgo por múltiples nevus melanocíticos tanto en la primera visita como en el seguimiento. A este grupo pertenecen 118 MM que se comparan con el resto de MM del periodo 1998-2013.
- **Diagnóstico de sospecha** dado por quien decide la extirpación de la lesión, estableciéndose las siguientes categorías:
 - Melanoma, considerado como diagnóstico único principal o aunque se planteara en diagnóstico diferencial de otras lesiones.
 - Lesión melanocítica benigna.
 - Lesión no melanocítica benigna (por ejemplo, queratosis seborreica).

- Lesión no melanocítica maligna (por ejemplo, carcinoma basocelular).
- Tumoración (sin especificar).
- No disponible.

Se han establecido estas categorías ya que el tipo de diagnóstico es lo que va a marcar el manejo inicial y la premura en la toma de decisiones.

En el caso de que se hubieran dado varios diagnósticos probables por parte del clínico, se ha escogida aquella que se hubiera valorado en los informes revisados como la más probable teniendo en cuenta el tipo de manejo inicial realizado (curetaje, cita urgente...) y en el caso de realizarse una biopsia parcial previa, se ha tenido en cuenta el diagnóstico con el que se mandó inicialmente.

El motivo por el que se establecieron estas categorías es porque la actitud que habitualmente se toma varía en relación a la sospecha clínica de una determinada lesión:

- Si se sospecha que podemos estar ante un melanoma, presumiblemente se extirpará con prioridad y se solicitará un análisis histológico rápido.
- Si lo que se sospecha es una lesión no melanocítica maligna o una tumoración sin especificar, lo más probable es que se extirpe total o parcialmente para confirmarlo histológicamente, pero puede haber más demora ante estas sospechas e incluso podría llegar a realizarse el tratamiento del tumor mediante un método destructivo sin confirmación histológica, como por ejemplo, un carcinoma basocelular tratado mediante crioterapia.
- Si nuestro diagnóstico de sospecha es una lesión melanocítica benigna, la actitud más probable es su extirpación en caso de cambios evolutivos problemáticos o inestabilidad clínica o por la demanda del paciente por motivos funcionales o estéticos. Lo esperable es que se solicite estudio histológico pero puede haber demora para su extirpación en función de la lista de espera quirúrgica.
- El escenario más problemático sería el de sospecha de lesión no melanocítica benigna (verruca viral, queratosis seborreica, angioma...), porque en estos casos podrían aplicarse tratamientos sin estudio histológico.

- **Índice de Breslow** (espesor en mm):

Se ha diferenciado en dos grupos el Breslow medio: por un lado, incluyendo todos los melanomas de la serie y por otro, sólo los de Breslow mayor de 0 mm.

Para poder realizar algunos cálculos estadísticos los tumores se han agrupado según su espesor de acuerdo a los intervalos que se reflejan en la 6ª edición de la clasificación AJCC¹²³. En base a la misma, se han establecido los siguientes intervalos: =0 mm, ≤1, 1.01-2, 2.01-4 y >4 mm.

- **Nivel de Clark** (nivel microanatómico de invasión): I, II, III, IV o V.

- **Ulceración:**

- Sí: incluye tanto micro-ulceración como macro-ulceración.
- No.

- **Tamaño del tumor** (diámetro máximo medido en mm):

Para la realización de algunos análisis, se han agrupado los melanomas según su diámetro mayor, estableciendo los siguientes intervalos: ≤ 5 mm, 5.01-10, 10.01-20 y >20 mm.

- **Localización del tumor:**

Se han descrito las siguientes opciones:

- cara y cuello
- cuero cabelludo
- tronco antero-lateral que incluye genitales
- tronco posterior
- miembros superiores excepto palmas y uñas de las manos (MMSS)
- miembros inferiores (incluyendo los glúteos) excepto plantas y uñas de los pies (MMII)
- palmas y uñas de las manos (Acral mano)
- plantas y uñas de los pies (Acral pie)

Para realizar algunas comparaciones, se agruparon las localizaciones en zonas no fácilmente auto-explorables por el paciente (cuero cabelludo y tronco posterior) y sí accesibles a la auto-exploración (el resto).

- **Tipo histológico:**

- MM in situ, excepto lentigo maligno.
- Lentigo maligno (LM)
- Melanoma sobre lentigo maligno (MsLM)
- Melanoma de extensión superficial (MES)
- Melanoma sobre nevus congénito
- Melanoma lentiginoso acral (MLA)
- Melanoma nodular (MN)
- Otros: spitzoide, nevoide, desmoplásico, verrucoso, fusocelular, neurotrofo y en regresión completa.

- **Extensión locorregional clínica al diagnóstico:**

- Sí: incluye afectación local invasora, satelitosis, metástasis en tránsito, y metástasis linfáticas regionales, éstas últimas diagnosticadas por pruebas de imagen y/o punción aspiración con aguja fina del ganglio (no incluye las diagnosticadas por BSGC).
- No

- **Afectación clínica sistémica al diagnóstico:**

- Sí: incluye las metástasis linfáticas no regionales, cutáneas y viscerales.
- No.

- **Estudio de la biopsia selectiva de ganglio centinela.** Se han clasificado de la siguiente manera:

- Hecha y con resultado positivo. Para la determinación se utiliza tinción con hematoxilina eosina y técnicas inmunohistoquímicas con antígenos S-100, HMB-45 y Melan A.
- Hecha y con resultado negativo.

- **Estadio AJCC:**

Se ha utilizado la clasificación propuesta en la 6ª edición AJCC¹²³. Incluye los siguientes estadios: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIC, III (se han unido las subcategorías IIIA, IIIB y IIIC debido al escaso número de casos) y IV.

- **Tratamiento adyuvante:**

- Sí: incluye los casos en los que se administró el tratamiento, independientemente de la pauta elegida.
- No: incluye aquellas situaciones en las que no se pautó adyuvancia.

- **Tipos de adyuvancia:**

Incluye sólo los casos en los que se administró adyuvancia y se clasifican los pacientes en función del tratamiento elegido y, en el caso del IFN, de la dosis a la que se administró. Las categorías establecidas son:

- Interferón a dosis bajas.
- Interferón a dosis medias.
- Interferón a dosis altas.
- Otros: radioterapia u otras opciones que durante el periodo del estudio pudieran estar en vigencia como tratamiento adyuvante como por ejemplo los ensayos clínicos.

- **Evolución:**

Se han establecido una serie de categorías para poder reunir los casos de un modo más práctico. En todos los casos se describe la situación en la que se encontraba el paciente a fecha de última revisión, a 31 de diciembre de 2014.

- Vivo sin extensión de la enfermedad. Esta categoría incluye los pacientes en los que no hubo recaída de la enfermedad.
- Vivo con extensión de la enfermedad. Se clasifican así a todos los pacientes que han entrado en algún momento en el estadio III o IV, independientemente de que el paciente haya entrado en remisión completa tras el tratamiento.
 - Vivo con extensión de la enfermedad, en estadio III. Esta categoría incluye a aquellos pacientes diagnosticados desde el inicio en estadio III o a los que tuvieron una evolución posterior a este estadio.
 - Vivo con extensión de la enfermedad, en estadio IV. Se refiere a los pacientes diagnosticados desde el inicio en estadio IV o a los que tuvieron una evolución posterior a este estadio y seguían vivos a fecha de último control.
- Fallecido por otra causa, sin extensión de la enfermedad. En esta categoría se incluye a los pacientes que no tuvieron progresión del MM y se encontraban por tanto en estadio I o II y fallecieron por otra causa.
- Fallecido por otra causa, con extensión de la enfermedad.
 - Fallecido por otra causa en estadio III. Incluye a los pacientes diagnosticados desde el inicio en estadio III o a los que tuvieron una evolución posterior a este estadio y que fallecieron por otra causa diferente al MM.
 - Fallecido por otra causa en estadio IV. Incluye a los pacientes diagnosticados desde el inicio en estadio IV o a los que tuvieron una evolución posterior a este estadio y que fallecieron por otra causa diferente al MM.
- Fallecido por melanoma. Incluye los pacientes que fallecieron a causa del MM a fecha de último control.
- Fallecido sin saber la causa. Se incluye los pacientes en los que recogimos información de su fecha de fallecimiento pero no pudimos acceder a los datos de la causa de la misma.
- Perdido seguimiento. Se incluyen los pacientes que dejaron de acudir a la consulta y en los que no se pudo obtener información de su situación a fecha de 31 de diciembre de 2014.

3.6. PLAN DE TRABAJO.

Una vez recogida toda la información relativa a las diferentes variables, se han establecido diferentes grupos para el análisis:

- Se ha realizado un análisis de las variables agrupándolas en diferentes apartados: descripción general de la muestra, comparaciones del conjunto de la muestra estratificando por sexo, grupos de edad, periodo y ámbito de diagnóstico; descripción general de los melanomas sin sospecha

diagnóstica y comparaciones de este subgrupo estratificando por periodo y ámbito de diagnóstico; descripción general del subgrupo de MM extirpados en la CLP en pacientes con múltiples nevus; descripción general de la muestra de MM finos invasores y no invasores con comparaciones por sexo y ámbito de diagnóstico.

- Se ha realizado un análisis de los MM finos invasores (aquellos con Breslow desde 0.01 a 1 mm): descripción de la muestra global, comparación por sexos y por ámbitos de diagnóstico. Consideramos de interés hacer este análisis ya que existe una creencia generalizada de que los melanomas finos “son todos iguales” y que no influiría en el pronóstico el que su diagnóstico sea más precoz. La realidad es que la mortalidad de este tipo de melanomas es del 5-10%. En este trabajo se ha realizado un análisis con el objetivo de intentar determinar factores que los distingan.
- Del mismo modo, hemos analizado los MM in situ: descripción de la muestra global, comparación por sexos y por ámbitos de diagnóstico. Realizamos este análisis para determinar si hay diferencias entre los MM incipientes que diagnosticamos.
- Análisis de la supervivencia global de la muestra y en función de los estadios AJCC al diagnóstico, periodos y ámbitos de diagnóstico. Análisis específico para determinar los factores que influyen de forma independiente en la supervivencia.

3.7. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

Se ha descrito la muestra en cuanto a la distribución de las variables descriptivas mediante medidas de tendencia central. Para la descripción de las variables cuantitativas (continuas), en el caso de seguir una distribución normal, se utilizó la media y la desviación estándar y si seguían una distribución no paramétrica, se usó la mediana como medida de centralización y el rango intercuartílico como medida de dispersión. Para las variables cualitativas (categóricas) se han utilizado frecuencias absolutas y relativas en porcentajes de cada uno de los valores de las variables.

Para determinar la existencia de relación entre las variables cualitativas se ha usado el test Chi-cuadrado. Si este test resultó significativo se aplicaron análisis de correspondencias simples para determinar cuáles son las modalidades de las dos variables que se cruzan que se relacionan entre sí. En algunos análisis con excesivas modalidades posibles no se puede establecer la significación estadística por contener un número muy pequeños de casos en algunas de las modalidades. Cuando se ha producido esa situación la significación estadística viene reflejada como indeterminada.

Para establecer las diferencias entre subpoblaciones respecto a variables cuantitativas se han utilizado los siguientes estadísticos no paramétricos: test de Wilcoxon y de Kruskal-Wallis para variables que no siguen la distribución normal. Para saber entre qué grupos existían esas diferencias se han llevado a cabo test múltiples de Duncan.

El límite de significación aceptado será de $p < 0,05$. El estudio estadístico se ha llevado a cabo con el programa SAS (versión 14.1).

Se ha realizado un análisis de la supervivencia mediante un análisis uni- y multivariante para determinar si las variables independientes estaban asociadas con el ámbito de diagnóstico. En el análisis univariante, se ha calculado la supervivencia de cada paciente mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier que se basa en las probabilidades condicionales y estima la probabilidad de supervivencia por encima de un tiempo t . El tiempo de supervivencia se define como aquel comprendido entre el diagnóstico del MM y el fallecimiento o hasta el último seguimiento si el paciente vive. Las curvas obtenidas se compararon con el test de Log-Rank. En el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables que mostraron significación estadística en el análisis univariante y se analizaron mediante el método de regresión múltiple de Cox que relaciona el riesgo de fracaso o muerte de un paciente con los factores de riesgo seleccionados.

4. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 1151 melanomas primarios cutáneos diagnosticados en 1086 pacientes a lo largo de 16 años (del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2013) en los Hospitales Universitarios La Paz e Infanta Sofía.

En nuestro estudio se describen 352 MM in situ que no han sido incluidos para el análisis de las siguientes variables: ulceración, extensión locorregional y diseminada al diagnóstico, BSGC, tratamiento adyuvante y evolución. Estas variables se han recogidos para aquellos MM que se han considerado invasores por Breslow mayor de 0 mm, extensión positiva al diagnóstico o estadio AJCC mayor de 0.

Variables como la **edad**, el **sexo**, la **fecha de extirpación** y el **ámbito de diagnóstico** se pudieron recoger en todos los melanomas pero la obtención del resto de las variables no se pudo completar en todos los casos. De este modo, se pudieron recoger los siguientes datos:

- El **diagnóstico de sospecha** estuvo no disponible en 2 casos y así quedó recogido en la opción “no disponible” de dicha variable (dentro de los MM diagnosticados sin sospecha). Se pudo analizar en 1149 MM.
- El **índice de Breslow** se pudo completar en 1141 MM. De los faltantes, 7 son casos diagnosticados de melanomas en regresión completa y 3 por extirpaciones iniciales parciales mediante curetaje o biopsia incisional.
- El **nivel de Clark** se pudo determinar en 1137 MM.
- El dato de la **ulceración** se pudo obtener en 785 MM de los 799 MM invasores (falta ese dato en 14 MM).
- El **tamaño** se ha recogido en 1115 MM (faltan los datos de 36 MM).
- La **localización** se determinó en 1138 MM.
- Los datos del **tipo histológico** se refieren a 1149 MM.
- Las variables **extensión locorregional clínica al diagnóstico** y la **afectación clínica sistémica al diagnóstico**, se describen en 791 MM invasores (faltan los datos de 8 MM casos).
- La realización y en su caso el resultado de la **BSGC** falta en 19 MM invasores, se pudo recoger en 780 casos.
- El **estadio** según la clasificación **AJCC** se pudo calcular con los datos previos en 1134 MM, faltando en 17 casos.
- En cuanto a la realización de terapia **adyuvante** y al tipo de tratamiento adyuvante, sendas variables se pudieron determinar en 784 MM invasores (faltan los datos de 15 MM).
- En cuanto a la **evolución**, se recogen en la tabla los 799 MM invasores correspondientes pero se perdió el seguimiento de 24 casos y así quedó recogido en la opción “perdido seguimiento” de dicha variable.

Dadas las características y el elevado número de datos obtenidos, los resultados completos se exponen detalladamente en las tablas 4.1 a 4.13 y en el texto se destacan únicamente los datos más relevantes en cada análisis.

4.1. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LOS MELANOMAS CUTÁNEOS EXTIRPADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2013) y en el Hospital Universitario Infanta Sofía (del 1 de febrero de 2008 al 31 de diciembre de 2013). (tablas 4.1 y 4.2)

4.1.1. Datos más destacables de la serie:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se detectaron un total de 1151 melanomas cutáneos primarios en 1086 pacientes.
 - El 50.13% fueron en varones (577 MM) y el 49.87% en mujeres (574 MM).
 - La edad media en el momento del diagnóstico fue de 59 años (DS 18).
- Índice de Breslow y niveles de Clark: el espesor medio fue de 1.51 mm (DS 3.06). El 41.63% de los MM tuvieron un espesor “de 0.01 a 1 mm”. El nivel de Clark más frecuente fue el nivel I (30.96%).
- Tamaño: el tamaño medio global fue 13.62 mm (DS 9.97). Un 72.38% de los MM medían de 5.01 a 20 mm.
- Localización anatómica: las zonas con más tumores fueron el tronco posterior (30.40%), los MMII (17.75%) y la cara y cuello (17.57%).
- Tipo histológico: el más frecuente ha sido el MES, con un 43.43% del total seguido por el MM in situ con un 20.19%.
- Estadio AJCC al diagnóstico: los estadios más frecuentes fueron el IA y el 0 con un 36.95% y un 31.04% de los casos respectivamente.

Respecto a los MM invasores, los datos más reseñables fueron los siguientes:

- Espesor de Breslow: el valor medio fue 2.18 mm (DS 3.47).
- Ulceración: el 24.08% de los MM invasores estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 3.16% de los pacientes presentaba extensión locorregional y un 0.63% afectación diseminada al diagnóstico.
- BSGC: la técnica se realizó con resultado positivo en el 12.96% de los casos.

- Adyuvancia: se administró tratamiento adyuvante en el 8.42% de los casos, siendo el IFN a dosis altas el tratamiento elegido en un 71.21 % de los mismos. Ningún paciente recibió IFN a dosis intermedias.
- Evolución: un 68.83% de los casos se encontraban vivos sin extensión de la enfermedad en el último control de 31 de diciembre de 2014. Un 5% se hallaban vivos con extensión (3.88% vivos en estadio III y 1.12% vivos en estadio IV). El 12.64% de los casos habían fallecido por melanoma. Todos los pacientes fallecieron en estadio IV, no hubo ningún fallecido por MM en estadio III.

4.1.2. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.1)

- Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de las **localizaciones** por sexos, siendo las tres más habituales en hombres el tronco posterior, cara y cuello y tronco A-L. En las mujeres fueron los MMII, el tronco posterior y la cara y cuello.
- En los varones se encuentra una tendencia evidente a presentar MM avanzados, que alcanza la significación en la **extensión locorregional al diagnóstico** y casi la alcanza ($P=0.06$) en la **BSGC** con resultado positivo. Los hombres presentaron de manera más frecuente un **estadio** más alto al diagnóstico (estadios III y IV).

4.1.3. Relación entre la edad y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.2)

- Al considerar la totalidad de MM se observa una clara tendencia a presentar mayor **índice de Breslow** con el aumento de la edad, sin alcanzar la significación estadística. En el grupo de los MM invasores, sí hay diferencias estadísticamente significativas ya que a mayor edad, mayor espesor. El punto de inflexión son los 60 años, con espesor de 2.98 mm (DS 4.11) en los pacientes mayores de esta edad frente al 0.98 mm (DS 1.07) de los menores de 40 años. Destaca la proporción de MM con espesor mayor de 4 mm en los pacientes de más edad (16.88%).
- También hay diferencias significativas en el **nivel de Clark**, presentando los pacientes más mayores una mayor proporción de MM con Clark IV y V.
- Hay mayor proporción de **MM ulcerados** en el grupo de mayores de 60 años con significación estadística.
- A mayor edad, el **tamaño** es significativamente mayor ya que en los mayores de 60 es casi el doble respecto a los menores de 40.
- Por **localizaciones**, nuevamente las diferencias son entre mayores y menores de 60 años. En los menores de 60, las zonas más frecuentes son el tronco posterior y los MMII. En cambio, en los mayores de 60 años, predomina como localización la cara y tronco posterior.

Además, destaca en el grupo de mayores de 60 la localización acral en los pies, mucho más infrecuente en los otros grupos de edad.

- El **tipo histológico** más frecuente a cualquier edad es el MES. Destaca en el grupo de mayores de 60 años una mayor proporción de LM, MsLM, MLA y MN respecto a los jóvenes.
- Los MM diagnosticados en mayores de 60 años se asocian a una mayor frecuencia de **extensión locorregional** con significación estadística.
- Hay una tendencia a un mayor porcentaje de BSGC positiva en los mayores de 60 años sin alcanzar la significación estadística.
- A mayor edad, va aumentando la proporción de pacientes en estadios más elevados.
- A pesar de que hay demasiados datos faltantes como para considerarlo estadísticamente significativo, el porcentaje de pacientes fallecidos por MM es mucho mayor en el grupo de mayor edad.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS CUTÁNEOS SEGÚN EL PERIODO TEMPORAL DE EXTIRPACIÓN. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS CON LA EVOLUCIÓN DE LOS AÑOS. (tabla 4.3)

4.2.1. Periodo 1 (1998- 2001):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se diagnosticaron 160 MM en pacientes con edad media de 56 años (DS 20).
 - El 44.37% de los MM fueron en hombres y el 55.62% en mujeres.
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el grosor medio del periodo fue de 2.53 mm (DS 4.07). En este periodo, sólo se extirparon un 8,28% de MM de Breslow = 0 mm. El 10.26% de los MM se diagnosticaron con un nivel de Clark V.
- Tamaño: el diámetro mayor medio fue 16.18 mm (DS 12.20).
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron el tronco posterior (28.95%), cara y cuello (15.79%), MMII (15.79%) y MMSS (13.15%).
- Tipo histológico: el tipo más frecuente fue el MES (51%) seguido por el MN (11.88%) y MLA (10.62%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: el 36.84% se encontraban en un estadio IA.

Las siguientes características destacaron en el grupo de MM invasores:

- Espesor de Breslow: el espesor medio ha sido de 2.76 mm (DS 4.17).
- Ulceración: el 40% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 5.67% presentaba extensión locorregional.
- BSGC: en un 16% de los casos el resultado fue positivo.
- Adyuvancia: un 11.59% de los pacientes recibió IFN adyuvante.
- Evolución: 30 pacientes (20.41%) de este periodo fallecieron por MM.

4.2.2. Periodo 2 (2002-2005):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se detectaron 172 MM en pacientes con edad media de 57 años (DS 19).
 - Hubo un ligero predominio de mujeres (51.16%).
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio fue 2.42 mm (DS 4.09). El intervalo más frecuente fue 0.01-1mm con un 40% de los casos. Persistió un porcentaje alto de MM de Clark V (8.87%).
- Tamaño: el diámetro mayor medio fue 15.45 mm (DS 11.25).
- Localización anatómica: predominaron el tronco posterior (31.14%) y los MMII (19.76%).
- Tipo histológico: el más frecuente fue el MES (47.67%) seguido de MM in situ, MLA y MN (10.47% cada uno).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 32.93% de los MM se encontraban en un estadio IA seguido por el estadio 0 y el IB (16.17% cada uno).

Destacamos las siguientes variables en el grupo de MM invasores:

- Breslow medio: el espesor medio fue 2.87 mm (DS 4.31).
- Ulceración: el 28.37% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 4.90% presentaba extensión locorregional.
- BSGC: la técnica resultó positiva en un 11.29% de los casos.
- Evolución: 22 pacientes (15.17%) fallecieron por MM.

4.2.3. Periodo 3 (2006- 2009):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Fueron diagnosticados 366 MM. La edad media fue 58 años (DS 17).
 - Hubo mínimo predominio de varones (50.81%).
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio fue 1.37 mm (DS 2.83). El nivel de Clark más frecuente es el I (35.81%).
- Tamaño: el diámetro medio fue 13.33 mm (DS 9.40).
- Localización anatómica: los más frecuentes fueron tronco posterior (31.69%), cara y cuello (18.85%) y MMII (16.12%).
- Tipo histológico: destacaron el MES (42.35%) seguido por el MM in situ (21.03%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 39.67% de los MM se encontraban en un estadio IA seguido por el estadio 0 con un 35.81%.

Las características más relevantes de los MM invasores fueron:

- Espesor de Breslow: el espesor medio ha sido de 2.13 mm (DS 3.30).
- Ulceración: el 21.37% de los MM estaban ulcerados
- Adyuvancia: un 9,83% de los pacientes recibió terapia adyuvante.
- Evolución: 31 pacientes (13.14%) fallecieron por MM.

4.2.4. Periodo 4 (2010-2013):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se diagnosticaron 453 MM. La edad media de los pacientes fue 61 años (DS 16).
 - Hubo más casos en hombres (52.09%).
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el grosor medio fue 0.92 mm (DS 2.03). Los intervalos Breslow=0 y Breslow de 0.01 a 1mm tenían porcentajes cercanos al 40% de los casos. El nivel de Clark I se mantuvo como el más frecuente (40.53%).
- Tamaño: el diámetro mayor medio fue 12.26 mm (DS 8.71).
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron el tronco posterior (29.58%), cara y cuello (18.54%) y MMII (18.98%).
- Tipo histológico: destaca el MES (39.91%) seguido por el MM in situ (28.60%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 40.27% se encontraban en un estadio 0.

Los resultados destacables de los MM invasores fueron:

- Espesor de Breslow: el espesor medio ha sido de 1.55 mm (DS 2.44).
- Ulceración: el 15.93% de los MM estaban ulcerados.
- BSGC: la técnica resultó positiva en el 14.04% de los casos realizados.
- Evolución: 18 pacientes (6.64%) fallecieron por MM y 17 se encontraban vivos con extensión de la enfermedad.

4.2.5. Comparación entre cuatrienios:

- El **número absoluto de MM** ha aumentado en estos años, casi triplicándose.
- La **edad media** de los pacientes con MM ha ido aumentando desde 56 años en el primer periodo hasta 61 años en el último. En cuanto al **sexo**, existe cierto predominio de mujeres en los dos primeros periodos y de hombres en los dos últimos, pero sin alcanzar significación estadística.
- Se encuentra una tendencia descendente muy marcada con diferencias estadísticamente significativas en el **espesor** entre los dos primeros periodos y los dos últimos tanto en el grupo global de MM como en el de invasores.
- Hay un aumento significativo de MM de **Clark I** en los dos últimos periodos.
- Evolutivamente hay menos casos de **ulceración**, con diferencias significativas.
- Ha ido disminuyendo el **tamaño medio** de los MM detectados, con diferencias significativas entre los dos primeros periodos y los dos últimos.
- Respecto al **tipo histológico**, en los primeros periodos hay una mayor proporción relativa de MLA, MES y LMM mientras que en los dos últimos hay más LM y MM in situ alcanzándose diferencias significativas.
- Hay indicios de que podríamos hablar de reducción del número de pacientes con **extensión locorregional y sistémica** en los últimos periodos respecto a los primeros en el caso de que tuviéramos un número mayor de casos.
- **Clasificación AJCC**: el estadio 0 se asocia al último periodo, IA al penúltimo y en los primeros había una proporción mayor de IIA, IIB, y III.
- Hay disminución significativa del porcentaje de pacientes que recibió adyuvancia.
- No se puede hablar de diferencias significativas en la **evolución** puesto que existen demasiadas celdas con valores pequeños. Hay una tendencia a una menor mortalidad aunque hay que tener en cuenta el corto plazo de evolución del último periodo y los tratamientos que han aparecido desde el año 2011 y que mejoran la SG en un subgrupo de pacientes.

4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS SEGÚN EL ÁMBITO ASISTENCIAL EN EL QUE SE DECIDIÓ SU EXTIRPACIÓN. (tabla 4.4)

4.3.1. Médicos no dermatólogos:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - En las consultas de los médicos no dermatólogos se extirparon 287 MM.
 - La edad media fue 62 años (DS 17) con un 50.52% de hombres.
 - El número de MM detectados en este ámbito en cada periodo casi se triplicó del segundo al tercer periodo, y se mantuvo estable después.
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio de los MM detectados por no dermatólogos fue de 2.55 mm (DS 4.02). El Clark más frecuente fue el III (28.07%).
- Tamaño: de media fue 17.10 mm (DS 12.43). El 68.20% de los MM medían más de 1 cm y sólo un 6.71% hasta 5 mm.
- Localización anatómica: predominaron el tronco posterior (29.12%), los MMII (18.25%), MMSS (16.84%) y cara y cuello (15.79%). El 67.37% de los MM asentaban en zonas fácilmente auto-explorables por el paciente.
- Tipo histológico: los más frecuentes fueron el MES (47.02%) y el MN (16.84%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 33.10% de los MM se encontraban en un estadio IA. Destacaron los estadios IIB, IIC y III con un 10.21% de casos cada uno.

Los siguientes datos fueron relevantes de los MM invasores:

- Índice de Breslow: el grosor medio fue de 3.06 mm (DS 4.23).
- Ulceración: el 34.89% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 4.64% de los pacientes presentaba extensión locorregional y en un 1.27% la afectación era diseminada al diagnóstico.
- BSGC: en un 21.20% de los casos resultó positiva.
- Adyuvancia: un 13.36% de los casos recibió tratamiento adyuvante.
- Evolución: 48 pacientes (20.08%) fallecieron por MM y 21 (8.79%) se encontraban vivos con extensión a 31 de diciembre de 2014 (14 en estadio III y 7 en estadio IV).

4.3.2. Dermatólogos Generales:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Los dermatólogos generales extirparon 546 MM.
 - La edad media fue de 60 años (DS 17) con el 54.21% de los casos en mujeres.
 - El número de MM detectados en este ámbito se dobló del segundo al tercer periodo y aumentó ligeramente también en el último periodo.
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el grosor medio fue 1.49 mm (DS 3.03). El nivel de Clark más frecuente fue el I (30.86%).
- Tamaño: el diámetro mayor medio de estos MM fue de 13.78 mm (DS 8.95). Sólo un 8.03% de los MM medían menos de 5 mm.
- Localización anatómica: las localizaciones más frecuentes fueron el tronco posterior (28.97%), cara y cuello (19.81%) y los MMII (17.01%). El 67.48% de los MM asentaban en zonas fácilmente auto-explorables por el paciente.
- Tipo histológico: los más frecuentes fueron MES (41.03%) y MM in situ (19.60%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 36.82% de los MM se encontraban en un estadio IA seguido por el estadio 0 con un 31.03%.

Las siguientes variables sólo se han recogido para los MM invasores:

- Espesor de Breslow: el grosor medio fue 2.16 mm (DS 3.44).
- Ulceración: el 24.73% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 2.93% presentaba extensión locorregional.
- Evolución: 47 pacientes (12.37%) fallecieron por MM y 14 (3.68%) se encontraban vivos con extensión a 31 de diciembre de 2014 (13 en estadio III y 1 en estadio IV).

4.3.3. Consulta de Lesiones Pigmentadas:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - En CLP se encontraron 318 MM.
 - La edad media fue de 53 años (DS 18) con un 57.23% de casos en hombres.
 - El número de MM aumentó significativamente desde el primer al cuarto periodo.

- Índice de Breslow y nivel de Clark: el grosor medio de los MM detectados en CLP fue de 0.59 mm (DS 1.26). Destaca que un 43.80% de los MM se clasifican dentro del grupo de Breslow=0. Poco más del 5% de los MM tienen Breslow mayor de 2 mm. El Clark más frecuente fue el I (43.95%).
- Tamaño: el diámetro mayor medio de estos MM fue de 10.66 mm (DS 7.85). Sólo un 29.45% de los MM medían más de 1 cm.
- Localización anatómicas: las localizaciones más frecuentes fueron el tronco posterior (33.96%), los MMII (18.55%) y la cara y cuello (15.41%). El 39.62% de los MM asentaban en zonas no fácilmente auto-explorables por el paciente.
- Tipo histológico: destacaron el MES (44.34%) y el MM in situ (29.25%).
- Estadio AJCC: los más frecuentes fueron el 0 (43.81%) y el IA 40.63%.

En el grupo de MM invasores cabe destacar los siguientes datos:

- Índice de Breslow: el grosor medio fue de 1.04 mm (DS 1.54).
- Ulceración: tan sólo el 8.43% de los MM estaban ulcerados.
- BSGC: en un 7.69% de los casos el resultado fue positivo.
- Adyuvancia: sólo el 2.25% precisó tratamiento adyuvante.
- Evolución: el 82.22 % de los casos estaban vivos sin extensión mientras que 6 pacientes (3.33%) fallecieron por MM y 5 pacientes (2.77%) se encontraban vivos con extensión de la enfermedad (4 en estadio III y 1 en estadio IV) en el último control, a 31 de diciembre de 2014.

4.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales:

Existe un aumento del número de MM diagnosticados en los tres ámbitos asistenciales, aunque es en la CLP donde se da el aumento de casos más considerable llegando casi al quíntuple de casos en el último periodo respecto al primero lo que se puede relacionar con la consolidación de la CLP.

La proporción de MM diagnosticados en CLP, en el último periodo, es la más elevada respecto al resto. En no dermatólogos se diagnosticaron más MM en el tercer periodo respecto a los otros ámbitos, mientras que en DG hubo una mayor proporción en los dos primeros periodos y más especialmente en el primero.

- Respecto a **la edad y al sexo**, los pacientes de CLP son significativamente más jóvenes que los de los otros ámbitos y hay predominio de mujeres en DG y de hombres en CLP, con diferencias significativas.
- Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el **índice de Breslow** entre los ámbitos asistenciales siendo éste mucho menor en la CLP. En cuanto a los intervalos de Breslow, en CLP

hay mayor proporción de Breslow=0 y en el ámbito no dermatológico se produce una mayor proporción de MM con Breslow mayor de 2 mm. Destaca la escasa proporción de melanomas con Br mayor de 4 mm en CLP.

- Hay diferencias significativas en el **nivel de Clark** ya que la CLP se asocia a nivel I y II mientras que los no dermatólogos al IV y V.
- El ámbito CLP presenta menos casos de **ulceración** que los otros dos ámbitos y los no dermatólogos presenta el mayor número de MM ulcerados, de manera estadísticamente significativa.
- Los MM que se diagnostican en la CLP son significativamente más pequeños que los de otros ámbitos. En la comparación del **tamaño** por intervalos, se mantiene esta observación.
- La **localización** en el cuero cabelludo y el tronco posterior destaca más en la CLP, mientras que en DG aparecen una mayor proporción de MM en cara y cuello. En el ámbito no dermatológico aparecen proporcionalmente más MM en los MMSS y en zonas acrales. En CLP hay una mayor proporción de MM en zonas no fácilmente visibles por el paciente aunque sin alcanzar la significación estadística.
- El **tipo histológico** más frecuente en los tres ámbitos diagnósticos es el MES. Destaca en el grupo de no dermatólogos una mayor proporción de MN que en el resto. Los DG y CLP diagnostican más MM in situ que los no dermatólogos.
- Hay diferencias significativas para la **BSGC** entre ámbitos ya que el porcentaje de pruebas con resultado positivo es mucho mayor en ámbito no dermatológico.
- Los **estadios** más avanzados se asocian al ámbito no dermatológico mientras que los más bajos, 0 y IA, a CLP. El ámbito DG se asocia a IB y IIA.
- Hay significación estadística en cuanto al tratamiento con **Interferón** ya que en CLP reciben tratamiento un menor porcentaje de personas.
- En cuanto a la **evolución**, se encuentran diferencias significativas ya que el ámbito CLP se asocia a mayor porcentaje de vivos sin extensión y escasa mortalidad por MM.

4.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS EXTIRPADOS SIN SOSPECHA DIAGNÓSTICA ESPECÍFICA DE MELANOMA. (tablas 4.5, 4.6 y 4.7)

4.4.1. Características globales de este subgrupo: (tabla 4.5)

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se extirparon un total de 303 MM sin sospecha previa.
 - La edad media de estos pacientes fue de 56 años (DS 18).

- El 49.50% de los melanomas fueron en hombres y el 50.50% en mujeres.
- El número de MM diagnosticados sin sospecha aumenta de manera progresiva, casi triplicándose desde el primer al último periodo.
- Espesor de Breslow y niveles de Clark: el grosor medio fue 2.33 mm (DS 4.01). Destaca que un 20.93% de los MM tuvieron un espesor mayor de 4 mm.
- Tamaño: el diámetro mayor medio fue 11.73 mm (DS 9.30).
- Localización anatómica: predominaron el tronco posterior (25.42%), los MMII (20.34%) y los MMSS (15.59%).
- Tipo histológico: destacaron MES (33.77%), MM in situ (29.47%) y MN (19.21%).
- Diagnóstico clínico previo a la extirpación: el 60.40% de estos MM se extirparon con la sospecha clínica de lesión melanocítica benigna y el 14.19% de no melanocítica maligna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 33.45% de los MM se encontraban en un estadio 0 seguido por el estadio IA con un 29.05%.

En cuanto a los MM invasores, destacamos las siguientes características:

- Espesor de Breslow: el grosor medio fue 3.47 mm (DS 4.47).
- Ulceración: el 35.20% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 7.46% presentaba extensión locorregional.
- Biopsia selectiva de ganglio centinela: en un 17.14% de los casos fue positiva.
- Adyuvancia: un 14.21% de los casos recibió tratamiento adyuvante.
- Evolución: 37 pacientes (18.14%) fallecieron por MM y 14 (6.86%) se encontraban vivos con extensión (11 en estadio III y 3 estadio IV) a 31 de diciembre de 2014.

4.4.1.1. Comparación con los MM extirpados con sospecha diagnóstica:

- A mayor **edad**, mayor sospecha de MM con diferencias estadísticamente significativas. No hay diferencias en cuanto al sexo.
- En cuanto al **espesor**, los MM extirpados sin sospecha fueron significativamente más gruesos que el resto lo que se mantiene en el grupo de MM invasores.
- Los MM no sospechados tenían un nivel de **Clark** más alto que el resto.
- Los MM no sospechados se presentaron **ulcerados** con una mayor frecuencia de forma estadísticamente significativa y tenían un **tamaño** menor, con casi el doble de MM inferiores a 5 mm de diámetro en el grupo de los extirpados sin sospecha.

- Por **localizaciones**, se determina de forma estadísticamente significativa que en cara y cuello y tronco posterior se sospecha más el diagnóstico de MM. En cuero cabelludo se extirpan mayor proporción de MM sin sospecha diagnóstica.
- Los **tipos histológicos** peor diagnosticados fueron el MN y los tipos infrecuentes, mientras que entre los bien diagnosticados se mantienen proporciones similares a las de la muestra en su conjunto.
- Hay más casos de **extensión locorregional al diagnóstico** en los no sospechados.
- En la **clasificación AJCC** se observaron diferencias estadísticamente significativas ya que es más probable que los MM no sospechados pertenezcan a los grupos más elevados IIB, IIC, III (en estadio IV hay demasiados pocos para considerarlo).
- En cuanto al **tratamiento adyuvante**, hay una mayor proporción de los MM que no se sospecharon que precisaron recibir adyuvancia con significación estadística.
- Hay diferencias significativas en cuanto a la evolución, presentando mayor porcentaje de fallecidos por MM el grupo de los extirpados sin sospecha.

4.42. Características según el periodo temporal de extirpación. (tabla 4.6)

4.4.2.1. Periodo 1 (1998- 2001):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Fueron extirpados sin sospecha 45 MM (28% del periodo en total).
 - La edad media fue 54 años (DS 20) con ligero predominio de mujeres (51.11%)
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio del periodo fue de 3.42 mm (DS 5). El 27.27% de los MM tenían un grosor mayor de 4 mm. Los niveles de Clark más frecuentes fueron el II y el III, sumando juntos más del 51% de los casos.
- Tamaño: la media fue 14.78 mm (DS 12.47).
- Localización anatómica: predominaron la cara y cuello, el tronco posterior y los acrales en pie, todos ellos con un porcentaje de 17.07%.
- Tipo histológico: destacó el MES (46.67%%) seguido por el MN (15.56%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 42.22% de estos MM se extirparon como lesión melanocítica benigna y el 24.44% como no melanocítica maligna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 26.83% de los casos se encontraban en un estadio IA seguido por el estado IB y IIC, ambos con un porcentaje del 17.07%.

Las siguientes variables sólo se han recogido para los MM invasores:

- Espesor de Breslow: la media fue 3.67 mm (DS 5.10).
- Ulceración: el 52.63% de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 12.50% tenía extensión locorregional y un 2.50% afectación clínica sistémica al diagnóstico.
- Evolución: 11 pacientes (26.19%) fallecieron por MM a fecha de último control.

4.42.2. Periodo 2 (2002-2005):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se extirparon sin sospecha 36 MM (21% del periodo en total).
 - La edad media fue de 56 años (DS 22) con un 52.78% de casos en hombres.
- Espesor de Breslow y nivel de Clark: el grosor medio fue 4.05 mm (DS 4.67). El 40% tenía espesor mayor de 4 mm. Los niveles de Clark más frecuentes fueron el III y el IV, cada uno con un 32.35% de los casos.
- Tamaño: el tamaño medio fue 11.13 mm (DS 5.88).
- Localización anatómica: destacaron tronco posterior (34.38%) y MMII (18.75%).
- Tipo histológico: destacaron los MES y el MN con un porcentaje del 30.56% cada uno seguidos por los MM de otros tipos infrecuentes (19.44%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 38.89% se extirparon con sospecha de lesión melanocítica benigna y el 27.78% no melanocítica maligna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 30.30% de los MM se encontraban en un estadio IA seguido por el estadio IIC con un 24.24%.

Las características más destacables de los MM invasores fueron:

- Espesor de Breslow: el espesor medio ha sido 4.43 mm (DS 4.70).
- Ulceración: el 44.83 % de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 12.50% de los pacientes presentaba extensión locorregional y un 3.13% afectación clínica sistémica al diagnóstico.
- Evolución: 7 pacientes (21.21%) fallecieron por MM.

4.4.2.3. Periodo 3 (2006- 2009):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se extirparon sin sospecha 98 MM (27% del periodo en total).
 - La edad media fue 55 años (DS 19) con un 52.04% de casos en mujeres.
- Índice de Breslow y nivel de Clark: la media fue 2.29 mm (DS 4.03). El nivel de Clark más frecuente fue el I (36.73%).
- Tamaño: el diámetro mayor medio fue 12.20 mm (DS 8.90).
- Localización anatómica: destacaron tronco posterior (24.49%) y MMII (19.39%).
- Tipo histológico: los tipos MM in situ y el MES tuvieron un porcentaje del 32.65% cada uno seguidos del MN (24.49%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 61.22% de estos MM se extirparon esperando encontrar una lesión melanocítica benigna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 36.73% estaban en estadio 0 y un 28.57% en el IA.

Respecto a los MM invasores:

- Espesor de Breslow: el espesor medio fue 3.62 mm (DS 4.60).
- Ulceración: el 33.87 % de los MM estaban ulcerados.
- BSGC: en un 16% de los casos realizados, el resultado fue positivo.
- Evolución: 10 pacientes (16.13%) fallecieron por MM.

4.4.2.4. Periodo 4 (2010-2013):

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Fueron extirpados sin sospecha 124 MM.
 - La edad media fue de 58 años (DS 16) con igualdad de incidencia entre sexos.
- Índice de Breslow: el espesor medio fue 1.49 mm (DS 3.11). El 45.97% de los casos tuvieron Breslow=0 mm.
- Tamaño: el diámetro medio fue 10.34 mm (DS 8.70). Un 28.81% medía ≤ 5 mm.
- Localización anatómica: destacaron el tronco posterior (26.61%) y MMII (23.39%).
- Tipo histológico: predominaron el MM in situ (42.28%) y el MES (30.89%).

- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 72.58% de estos MM se extirparon esperando encontrar una lesión melanocítica benigna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 45.97% se encontraban en un estadio 0.

En el grupo de los MM invasores destacaron estos datos:

- Espesor de Breslow: el espesor medio fue 2.76 mm (DS 3.80)
- Ulceración: el 22.39 % de los MM estaban ulcerados.
- BSGC: el resultado fue positivo en el 22.22% de los casos realizados.
- Evolución: un 71.64% se encontraban vivos sin extensión de la enfermedad en la fecha de último control y 9 pacientes (13.43%) fallecieron por MM.

4.4.2.5. Comparación por periodos:

- No hay diferencias en la edad ni en el sexo.
- El **Breslow medio** se ha ido reduciendo evolutivamente para los MM sin sospecha (evidentemente por un incremento de los de Breslow=0). En el análisis del Breslow de los MM invasores, no hay significación estadística. En el último periodo se ha reducido la proporción de MM con Breslow >2 mm y ha aumentado la de aquellos de Breslow=0 de manera estadísticamente significativa.
- Se encuentra significación estadística en los **niveles de Clark** ya que se produce un incremento de MM sin sospecha con Clark I y hay una reducción en la proporción de MM con Clark IV, aunque se mantienen en número absoluto.
- Se incrementan los MM **no ulcerados** alcanzándose la significación estadística.
- El **tamaño** se ha reducido significativamente con el paso de los periodos incrementándose la proporción de MM <5 mm y disminuyendo aquellos >20 mm.
- La tendencia **diagnóstica** es a una disminución de lesión no melanocítica benigna y a un incremento hacia lesión melanocítica benigna aunque no se puede hablar de significación estadística por el número escaso de datos que hay en cada celda.

4.4.3. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación. (tabla 4.7)

4.4.3.1. Médicos no dermatólogos:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon sin sospecha 85 MM (30% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 63 años (DS 17) con una incidencia similar por sexos.

- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio fue 4.46 mm (DS 4.99). Destaca que el intervalo de espesor más frecuente fue el de más de 4 mm (42.86%). Predominaron los niveles de Clark III (28.92%) y el IV (27.71%).
- Tamaño: la media fue 16.59 mm (DS 12.14). El 59.76% medían más de 1 cm.
- Localización anatómica y tipo histológico: las más frecuentes fueron la cara y cuello (22.62%), los MMII (19.05%) y los MMSS (17.86%). Predominó el MN (33.33%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 41.18% se extirparon con el diagnóstico de tumoración. Destaca un 20% de sospecha de lesión no melanocítica benigna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 20.48% de los casos estaban en estadio IIC y un 14.46% en estadio III, el mismo porcentaje que para el estadio 0.

Las características destacables de los MM invasores son:

- Índice de Breslow: el espesor medio ha sido de 5.21 mm (DS 5.01)
- Ulceración: el 57.14 % de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 9.72% de los MM invasores presentaba extensión locorregional al diagnóstico.
- BSGC y adyuvancia: 27.59% de resultados positivos y 21.43% de terapia adyuvante.
- Evolución: un 35.62% de los pacientes fallecieron por MM. Un 9.59% estaban vivos con extensión de la enfermedad.

4.4.3.2. Dermatólogos generales:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon sin sospecha 146 MM (27% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 56 años (DS 18) y hubo predominio de mujeres (56.16%).
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio fue 1.98 mm (DS 3.74) y el nivel de Clark más frecuente fue el I (33.57%).
- Tamaño: el tamaño medio fue 11.04 mm (DS 7.76). El 52.94% medían 5.01-10 mm.
- Localización anatómica: destacaron el tronco posterior (28.78%), los MMII (17.27%) y los MMSS (16.55%).
- Tipo histológico: predominaron el MES (36.99%) y el MM in situ (30.14%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 66.44% de estos MM se extirparon como lesión melanocítica benigna y un 20.55% como lesión no melanocítica maligna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 36.17% estaba en estadio IA.

En el grupo de MM invasores destacaron las siguientes características:

- Espesor de Breslow: el espesor medio ha sido de 2.96 mm (DS 4.26).
- Ulceración: el 26.88 % de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 7.29% de los MM invasores presentaba extensión locorregional al diagnóstico y ninguno afectación sistémica.
- Evolución: un 10.20% de los pacientes fallecieron por MM.

4.4.3.3. Consulta de lesiones pimentadas:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon sin sospecha 72 MM (23% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 49 años (DS 17) y predominio en varones (59.72%).
- Índice de Breslow: el espesor medio del periodo fue 0.56 mm (DS 1.28). El intervalo de Breslow más frecuente fue el de 0 mm (54.17%).
- Tamaño: el tamaño medio fue 7.30 mm (DS 4.41). El 92.75% medían ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron el tronco posterior (30.56%), los MMII (27.78%) y el tronco A-L (18.06%).
- Tipo histológico: destacaron el MM in situ (51.39%) y el MES (33.33%).
- Diagnóstico clínico previo a la exéresis: el 87.50% de estos MM se extirparon con la sospecha de lesión melanocítica benigna.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 54.17% de los casos estaban en un estadio 0.

Destacamos los siguientes datos en el grupo de MM invasores:

- Índice de Breslow: el espesor medio fue 1.21 mm (DS 1.67).
- Ulceración: el 12.12 % de los MM estaban ulcerados.
- Extensión clínica al diagnóstico: un 3.03% los pacientes presentaba extensión locorregional al diagnóstico y ninguno afectación sistémica.
- Adyuvancia: ningún paciente precisó tratamiento adyuvante.
- Evolución: un paciente falleció por MM. Ninguno tenía extensión de la enfermedad.

4.4.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales:

Cuanto mayor es la especialización de ámbito en el que se valora una lesión determinada, el porcentaje de extirpaciones sin sospecha de MM es más pequeño, sin significación estadística.

- En el ámbito de medicina general los pacientes tienen mayor edad y menor en CLP.
- Se observa un menor espesor de **Breslow** entre los MM diagnosticados en CLP y a un mayor espesor en no dermatólogos tanto en el análisis del conjunto de MM como sólo en el de los invasores con diferencias significativas.
- En cuanto al **nivel de Clark**, hay significación estadística con niveles elevados (IV y V) en no dermatólogos mientras que los menores se detectan en CLP.
- Se incrementan proporcionalmente los MM **ulcerados** que se diagnostican en no dermatólogos con significación estadística.
- Se observa una clara tendencia a que los MM presenten mayor **tamaño** en no dermatólogos y menor en CLP.
- En cuanto al **diagnóstico clínico previo a la exéresis**, hay diferencias estadísticamente significativas ya que el diagnóstico de tumoración es el más frecuente en no dermatólogos y apenas se utiliza por médicos dermatólogos. En CLP hay proporcionalmente más casos de lesión melanocítica benigna. En DG hay más proporción de lesión no melanocítica maligna.
- Se aprecia una tendencia a mayor proporción de resultados positivos de **BSGC** en no dermatólogos pero no se puede hablar de significación estadística por el número escaso de datos que hay en cada celda, lo mismo que ocurre con el **estadio AJCC** donde hay una tendencia a que los MM sin sospecha en no dermatólogos tengan un estadio más avanzado y los de CLP un estadio menor sin significación.
- En nuestra serie hay evidencia de que los pacientes de la CLP precisan recibir **tratamiento adyuvante** en menos ocasiones.
- En la evolución de los pacientes a fecha de último control, no se puede hablar de significación estadística por el escaso número de casos que hay en cada celda, a pesar de que tengamos una mayor proporción de vivos sin extensión en CLP y un evidente menor porcentaje de muertos por MM.

4.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DETECTADOS EN LA PRIMERA EVALUACIÓN DEL PACIENTE EN LA CONSULTA DE LESIONES PIGMENTADAS. (tabla 4.8)

En este grupo están incluidos los MM detectados en la primera visita a la CLP de pacientes remitidos desde otros ámbitos, donde habían sido valorados en los tres meses previos sin que se hubiera sospechado su MM. Se comparan con el resto de MM diagnosticados en otros ámbitos (no se incluyen los MM diagnosticados en CLP en otras circunstancias).

4.5.1. Características globales de este subgrupo:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se extirparon 123 MM.
 - La edad media fue de 55 años (DS 18) con predominio de varones (59.35%).
- Índice de Breslow y nivel de Clark: el espesor medio del periodo fue 0.62 mm (DS 1.48). En este periodo el nivel de Clark más frecuentes fue el I (42.50%).
- Tamaño: el tamaño medio fue 11.90 mm (DS 8.72). El 41.81% medían >1 cm.
- Localización anatómica: predominaron el tronco posterior (34.15%) y la cara y cuello (20.33%) con un 39.02% en localizaciones no fácilmente autoexplorables.
- Tipo histológico: destacaron el MES (45.53%) y el MM in situ (22.76%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 2.48% de los casos estaban en estadio III.

Se destacan las siguientes características de los MM invasores:

- Índice de Breslow: el espesor medio ha sido 1.09 mm (DS 1.83).
- Ulceración: el 8.45 % de los MM estaban ulcerados.
- Evolución: Un 4.17% de los casos fallecieron por MM y un 4.17% estaban vivos con extensión de la enfermedad (3 pacientes en estadio III).

4.5.2. Comparación con los melanomas diagnosticados en otros ámbitos no CLP:

- Para el **sexo y edad**, se observa con significación estadística una tendencia a diagnosticar a mayor número de hombres y más jóvenes en primera visita a CLP.
- Se alcanza la significación estadística en cuanto al **Breslow medio** observándose que los MM diagnosticados en ámbito CLP en primera visita presentan un espesor menor tanto para el grupo de MM invasores como no invasores.
- Existe una proporción significativamente mayor de MM con **ulceración** y de mayor tamaño para los MM que no se han detectado en CLP en primera visita.
- No se alcanza la significación estadística en cuanto a la **localización anatómica** pero proporcionalmente se detectan más MM en el tronco antero-lateral y genitales y en el tronco posterior cuando se diagnostican CLP en primera visita.
- En cuanto al **tipo histológico**, proporcionalmente se detectan más LM y MM in situ entre los MM de primera visita a CLP y pasados por alto en niveles inferiores.
- Existe una proporción significativamente mayor de **estadios 0 y IA de AJCC** entre los MM diagnosticados en primera visita a CLP no diagnosticados en otros ámbitos.

4.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS EN PACIENTES CON MÚLTIPLES NEVUS, DETECTADOS EN CLP COMPARADOS CON EL RESTO DE MM. (tabla 4.9)

En este apartado se incluyen los MM diagnosticados en CLP entre los pacientes valorados en la misma por múltiples nevus melanocíticos, en primera visita o durante sus revisiones periódicas. La comparación se ha hecho con el resto de MM de los periodos.

4.6.1. Características globales de este subgrupo:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se extirparon 118 MM.
 - La edad media fue de 45 años (DS 15) con el 62.71% de los casos en hombres.
- Espesor de Breslow: El Breslow medio del periodo fue 0.37 mm (DS 0.48). El 93.22% de los MM tuvieron un Breslow <1 mm.
- Tamaño: la media fue 7.24 mm (DS 3.72). Sólo el 11.2% medían más de 1 cm.
- Localización anatómica: predominaron el tronco posterior (38.98%) y los MMII (22.03%). El 45.76% estaban en localizaciones no fácilmente auto-explorables.
- Tipo histológico: destacaron el MES (50.85%) seguido por el MM in situ (33.90%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 48.31% de los casos se encontraban en un estadio IA seguido por el estadio 0 con un porcentaje del 41.53%.

Las características que queremos destacar de los MM invasores son:

- Índice de Breslow: el espesor medio ha sido de 0.63 mm (DS 0.48).
- Ulceración: ningún MM estaba ulcerado.
- Extensión clínica al diagnóstico: ningún paciente presentaba extensión.
- BSGC: la técnica fue positiva en el 5.56% de los casos.
- Adyuvancia: ningún paciente recibió tratamiento adyuvante.
- Evolución: un 94.20% se encontraban vivos sin extensión al seguimiento y 2.90% con extensión (1 en estadio III y otro IV) . No hubo fallecidos por MM.

4.6.2. Comparación con los melanomas diagnosticados en otros ámbitos no CLP:

- Los pacientes con múltiples nevus se diagnostican de MM a una **edad** significativamente menor y en cuanto al **sexo**, se observa una tendencia a diagnosticar a más hombres con significación estadística.

- Los MM tienen valores de **Breslow** significativamente menores cuando la consulta proviene del seguimiento de múltiples nevus y esta tendencia se mantiene en el análisis de los MM de Breslow mayor de 0 mm y en los intervalos de Breslow.
- Se observa una clara tendencia significativa a que los MM presenten menor **tamaño** y no estén **ulcerados** cuando se han diagnosticado en el grupo de múltiples nevus.
- En cuanto al análisis de la **localización**, se han detectado proporcionalmente más MM en cuero cabelludo, tronco posterior y MMII en aquellos seguidos por múltiples nevus y menor porcentaje de MM auto-explorables.
- Analizando el **tipo histológico**, se asocia el MM in situ y MES al grupo de pacientes con múltiples nevus con diferencias estadísticamente significativas.
- Se aprecia una tendencia a menor porcentaje de **BSGC** positivas en el grupo de los pacientes con múltiples nevus sin alcanzar la significación por el número escaso de datos.
- Existe una proporción significativamente mayor de **estadios** menores en el grupo de pacientes con múltiples nevus.
- Se observan diferencias significativas en el análisis del **tratamiento adyuvante** ya que ningún paciente con múltiples nevus precisó del mismo.
- No se puede hablar de significación estadística por el escaso número de casos que hay en cada celda en cuanto a la **evolución**, aunque en el grupo de pacientes con múltiples nevus no hubo ningún fallecido por MM.

4.7. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LOS MELANOMAS FINOS INVASORES (BRESLOW 0.01 MM A 1MM) (tablas 4.10 y 4.11)

4.7.1. Características globales de este subgrupo:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se detectaron un total de 475 MM finos invasores en 463 pacientes.
 - La edad media fue 54 años.
 - 9 pacientes tuvieron más de un melanoma fino invasor detectado durante el periodo de estudio, en concreto: 6 tuvieron 2 melanomas y 3 pacientes presentaron 3 melanomas.
- Índice de Breslow y niveles de Clark: la media de Breslow fue 0.55 mm (DS 0.22). El nivel de Clark más frecuente fue II (58.11%).
- Ulceración: el 4.68% de los MM estaban ulcerados.
- Tamaño: la media fue 11.60 mm (DS 7.88). Un 42.86% medían 5.01-10 mm.

- Localización anatómica: destacaron el tronco posterior (38.30%), los MMII (18.51%) y los MMSS (15.11%). Un 40.64% estaban en zonas no auto-explorables.
- Tipo histológico: el más frecuente ha sido el MES con un 81.01% de los casos.
- BSGC: en un 4.67% de los MM el resultado de la prueba fue positivo.
- Estadio AJCC al diagnóstico: la mayoría estaban en estadio IA (88.75%).
- Evolución: el 1.05% de los casos falleció por MM. 1.90% de casos estaban vivos con extensión de la enfermedad (7 en estadio III y 2 en estadio IV).

4.7.2. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas: (tabla 4.10)

- Se encontró una tendencia que no alcanza la significación en la frecuencia las **localizaciones** por sexos, siendo en los hombres las zonas más frecuentes el tronco posterior, tronco A-L y MMSS. En cambio, en las mujeres hay una mayor proporción en los MMII y zonas acrales. Las mujeres tienen proporcionalmente más MM finos invasores en zonas auto-explorables con diferencias significativas.
- Se percibe una tendencia a una ligera mayor proporción de MES en hombres y de MLA en mujeres sin haber datos suficientes de **tipos histológicos** en la mayoría de las categorías como para establecer significación estadística.
- No hay diferencias por sexos debido al escaso número de datos en las variables de evolución en las que la significación estadística se describe como indeterminada.

4.7.3. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación (tabla 4.11)

4.7.3.1. Médicos no dermatólogos:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 111 MM finos invasores (47% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 58 años (DS 17) con el 54.05% de casos en mujeres.
- Índice de Breslow: el espesor medio fue 0.57 mm (DS 0.22).
- Ulceración: el 6.36 % de los MM estaban ulcerados.
- Tamaño: el tamaño medio fue 13.19 mm (DS 7.59). El 57.65% medían >1 cm.
- Localización anatómica: destacaron el tronco posterior (41.82%) y los MMSS (20%). Un 43.64% se encontraban en localizaciones no fácilmente auto-explorables.
- Tipo histológico: el más frecuente fue el MES (81.82%).

- Estadio AJCC al diagnóstico: un 2.73% estaba en estadio III.
- Evolución: Un 1.80% de los casos fallecieron por MM y 4.50% de los casos tenían extensión de la enfermedad (3 casos en estadio III y 2 en estadio IV).

4.7.3.2. Dermatólogos generales:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 223 MM finos invasores (60% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 55 años (DS 17) con el 54.71% en mujeres.
- Índice de Breslow: el espesor medio fue 0.54 mm (DS 0.23).
- Ulceración: el 5.91 % de los MM estaban ulcerados.
- Tamaño: el tamaño medio fue 12.18 mm (DS 8.33). El 55.09% medían ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron el tronco posterior (33.79%) y los MMII (19.63%). El 63.47% estaba en zonas auto-explorables por el paciente.
- Tipo histológico: un 10.76% fueron MsLM.
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 0.90% se encontraba en estadio III.
- Evolución: Un 1.35% fallecieron por MM y 0.45% tenía extensión de la enfermedad (1 paciente en estadio III).

4.7.3.3. Consulta de lesiones pigmentadas:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 141 MM finos invasores (80% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 49 años (DS 17) con predominio de varones (58.16%).
- Espesor de Breslow: el espesor medio fue 0.52 mm (DS 0.22).
- Ulceración: el 1.43 % de los MM estaban ulcerados.
- Tamaño: la media fue 9.37 mm (DS 6.89). El 74.82% medían ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: destacaron el tronco posterior (42.55%), los MMII (17.73%) y el tronco antero-lateral (17.02%).
- Tipo histológico: el más frecuente fue el MES (87.23%).
- Estadio AJCC al diagnóstico: un 1.43% se encontraba en estadio III.
- Evolución: Ningún paciente había fallecido por MM y 2.12% presentaban extensión de la enfermedad (3 pacientes en estadio III).

4.7.3.4. Comparación entre ámbitos asistenciales:

- En el ámbito CLP se ha detectado proporcionalmente más MM finos respecto al total de MM extirpados.
- Hay tendencia significativa a presentar mayor **edad** en el ámbito de médicos generales y menor edad en CLP. En cuanto al **sexo**, hay proporcionalmente más hombres en CLP y más mujeres en las otras dos especialidades.
- Hay una mayor proporción de MM finos sin **ulceración** y de menor **tamaño** en CLP con diferencias significativas.

4.8. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LOS MELANOMAS NO INVASORES. (tablas 4.12 y 4.13)

4.8.1. Características globales de este subgrupo:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Se detectaron un total de 352 MM en 336 pacientes.
 - El 46.88% fueron en varones (165 MM) y el 53.12% en mujeres (187 MM).
 - La edad media en el momento del diagnóstico ha sido de 60 años (DS 16).
 - 324 pacientes tuvieron 1 MM no invasor. 12 pacientes tuvieron más de un MM no invasor detectado durante el periodo de estudio, en concreto: 9 tuvieron 2 melanomas, 2 pacientes presentaron 3 melanomas y 1 desarrolló 4 melanomas.
- Tamaño: la media fue 11.63 mm (DS 8.89. Un 60.70% tenía un tamaño ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: las tres zonas con más tumores fueron la cara y cuello (29.02%), el tronco posterior (24.71%) y los MMII (16.67%).
- Tipo histológico: el más frecuente ha sido el MM in situ con un 69.03% de los casos frente al 30.97% de LM.

4.8.1.1. Relación entre el sexo y otras características clínico-patológicas (tabla 4.12):

- No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la **edad** media, aunque hay una tendencia a mayor proporción de hombres por encima de los 60 años.
- Hay una mayor proporción de MM en el tronco posterior y cuero cabelludo para los hombres y en los MMII para las mujeres, con diferencias significativas.
- Hay una tendencia que casi alcanza la significación estadística a que las mujeres presenten más MM in situ y los hombres más LM.

4.8.2. Características según el ámbito en el que se decide su extirpación (tabla 4.13)

4.8.2.1. Médicos no dermatólogos:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 48 MM in situ (17% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 64 años (DS 15). Un 64.58% tenían más de 60 años. Sólo un 8.33% tenían menos de 40 años. Hubo predominio de mujeres (64.58%).
- Tamaño: la media fue 16.65 mm (DS 14.82). El 43.75% de los MM medían ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron la cara y cuello (35.42%), el tronco posterior (18.75%) y los MMSS (18.75%). El 79.17 estaban localizados en zonas auto-explorables por el paciente.
- Tipo histológico: el más frecuente fue el MM in situ con un 66.67% de los casos.

4.8.2.2. Dermatólogos generales:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 166 MM no invasores (31% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue 62 años (DS 15). Hubo un predominio de mujeres (59.04%).
- Tamaño: la media fue 12.10 mm (DS 6.90). El 53.50% medían ≤ 1 cm.
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron la cara y cuello (31.48%) y el tronco posterior (26.54%). El 71.60% se localizaban en zonas auto-explorables.
- Tipo histológico: el más frecuente fue el MM in situ (68.07%).

4.8.2.3. Consulta de lesiones pigmentadas:

- Número de casos y distribución por edad y sexo:
 - Extirparon 138 MM no invasores (44% de los del ámbito en total).
 - La edad media fue de 56 años (DS 16). En este grupo, un 18.84% tenían <40 años. Hubo predominio de hombres (57.97%).
- Tamaño: el tamaño medio fue 9.32 mm (DS 7.27). En este grupo un 75% de los MM medían 10 mm o menos.
- Localización anatómica: las más frecuentes fueron el tronco posterior (24.64%) y cara y el cuello (23.91%). El 34.06% estaban en zonas no auto-explorables.

- Tipo histológico: predominó el MM in situ con un 71 .01% de los casos.

4.8.2.4. Comparación entre ámbitos asistenciales:

- Hay una mayor proporción de MM no invasores en el ámbito CLP.
- En el análisis de **edad y sexo**, en CLP la población con MM no invasores es significativamente más joven y se diagnostican más MM in situ en varones.
- El **tamaño** de los MM es significativamente menor en el ámbito CLP y mayor en el ámbito en el ámbito no dermatológico.
- Hay una tendencia al incremento del número de MM in situ en **localizaciones** no auto-explorables en el ámbito CLP pero sin alcanzar la significación estadística.

4.9. TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla 4.1. Características globales de la muestra en conjunto y comparación por sexos (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	1151	577 (50.13%)	574 (49.87%)	NS
Nº PACIENTES	1086	529 (48.71%)	557 (51.29%)	
EDAD MEDIA (DS)	59 años (18)	58 (17)	59 (18)	NS
Mediana (Rango)	60 (14-101)	60 (14-94)	60 (15-101)	
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM)	(N=1141)	(N=571)	(N=570)	NS
mm (DS)	1.51 (3.06)	1.55 (2.99)	1.47 (3.12)	
Mediana (rango)	0.50 (0-30)	0.52 (0-30)	0.45 (0-26)	
BRESLOW MEDIO (en MM invasores)	(N=789)	(N=406)	(N=383)	NS
mm (DS)	2.18 (3.47)	2.18 (3.35)	2.18 (3.59)	
Mediana (rango)	0.80 (0.05-30)	0.86 (0.05-30)	0.70 (0.10-26)	
INTERVALOS BRESLOW				NS
= 0 mm	352 (30.85%)	165 (28.90%)	187 (32.81%)	
0.01-1 mm	475 (41.63%)	234 (40.98%)	241 (42.28%)	
1.01-2mm	121 (10.60%)	68 (11.91%)	53 (9.30%)	
2.01-4 mm	70 (6.13%)	40 (7.01%)	30 (5.26%)	
> 4 mm	123 (10.78%)	64 (11.21%)	59 (10.35%)	
CLARK				NS
I	352 (30.96%)	165 (29.10%)	187 (32.81%)	
II	282 (24.80%)	133 (23.46%)	149 (26.14%)	
III	281 (24.71%)	155 (27.34%)	126 (22.11%)	
IV	159 (13.98%)	83 (14.64%)	76 (13.33%)	
V	63 (5.54%)	31 (5.47%)	32 (5.61%)	
ULCERACIÓN	(N=785)	(N=407)	(N=378)	NS
Sí	189 (24.08%)	100 (24.57%)	89 (23.54%)	
No	596 (75.92%)	307 (75.43%)	289 (76.46%)	
TAMAÑO MEDIO				NS
mm (DS)	13.62 (9.97)	13.73 (9.30)	13.51 (10.60)	
mediana (rango)	11 (2-80)	12 (2-70)	10 (2-80)	

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO				
<0= 5 mm	135 (12.11%)	59 (10.59%)	76 (13.62%)	NS
5.01-10 mm	420 (37.67%)	202 (36.27%)	218 (39.07%)	
10.01-20 mm	387 (34.71%)	206 (36.98%)	181 (32.44%)	
>20 mm	173 (15.51%)	90 (16.16%)	83 (14.87%)	
LOCALIZACIÓN				
Cara y cuello	200 (17.57%)	96 (16.78%)	104 (18.37%)	P<0.0001
Cuero cabelludo	47 (4.13%)	40 (6.99%)	7 (1.24%)	
Tronco A-L	129 (11.34%)	72 (12.59%)	57 (10.07%)	
Tronco posterior	346 (30.40%)	217 (37.94%)	129 (22.79%)	
MMSS	146 (12.83%)	64 (11.19%)	82 (14.49%)	
MMII	202 (17.75%)	57 (9.97%)	145 (25.62%)	
Acral mano	11 (0.97%)	4 (0.70%)	7 (1.24%)	
Acral pie	57 (5.01%)	22 (3.85%)	35 (6.18%)	
TIPO HISTOLÓGICO				
LM	112 (9.75%)	59 (10.24%)	51 (8.90%)	NS
M in situ	232 (20.19%)	103 (17.88%)	129 (22.51%)	
MsLM	63 (5.48%)	35 (6.08%)	30 (5.24%)	
MES	499 (43.43%)	265 (46.01%)	234 (40.84%)	
MM sobre nevus Cg	42 (3.66%)	17 (2.95%)	25 (4.36%)	
MLA	64 (5.57%)	25 (4.34%)	39 (6.81%)	
MN	111 (9.66%)	57 (9.90%)	54 (9.42%)	
Otros	26 (2.26%)	15 (2.60%)	11 (1.92%)	
EXTENSIÓN LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO	(N=791)	(N=409)	(N=382)	P<0.04
Sí	25 (3.16%)	18 (4.40%)	7 (1.83%)	
No	766 (96.84%)	391 (95.60%)	375 (98.17%)	
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO	(N=791)	(N=409)	(N=382)	Indeterminada
Sí	5 (0.63%)	4 (0.98%)	1 (0.26%)	
No	786 (99.37%)	405 (99.02%)	381 (99.74%)	

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
BSGC Hechas: -Positivas -Negativas	N=301 39 (12.96%) 262 (87.04%)	N=168 27 (16.07%) 141 (83.93%)	N=133 12 (9.02%) 121 (90.98%)	NS
ESTADIO AJCC 0 IA IB IIA IIB IIC III IV	352 (31.04%) 419 (36.95%) 125 (11.02%) 50 (4.41%) 57 (5.03%) 68 (6%) 58 (5.11%) 5 (0.44%)	165 (28.95%) 202 (35.44%) 68 (11.93%) 26 (4.56%) 31 (5.44%) 34 (5.96%) 40 (7.02%) 4 (0.70%)	187 (33.16%) 217 (38.48%) 57 (10.11%) 24 (4.26%) 26 (4.61%) 34 (6.03%) 18 (3.19%) 1 (0.18%)	P=0.05
ADYUVANCIA Sí No	(N=784) 66 (8.42%) 718 (91.58%)	(N=404) 36 (8.91%) 368 (91.09%)	(N=380) 30 (7.89%) 350 (92.11%)	NS
TIPOS TTO. ADYUV. IFN dosis bajas IFN dosis altas Otros	(N=66) 7 (10.61%) 47 (71.21%) 12 (18.18%)	(N=36) 4 (11.11%) 25 (69.44%) 7 (19.44%)	(N=30) 3 (10%) 22 (73.33%) 5 (16.67%)	Indeterminada
EVOLUCIÓN Vivo sin extensión Vivo con extensión Fallecido por otra causa, sin extensión Fallecido por otra causa con extensión Fallecido por melanoma Fallecido sin saber la causa Perdido seguimiento	(N=799) 550 (68.83%) 40 (5%) 51 (6.38%) 7 (0.88%) 101 (12.64%) 26 (3.25%) 24 (3.00%)	(N=412) 274 (66.50%) 25 (6.07%) 30 (7.28%) 3 (0.73%) 57 (13.83%) 15 (3.64%) 8(1.94%)	(N=387) 276 (71.32%) 15 (3.88%) 21 (5.43%) 4 (1.03%) 44 (11.37%) 11 (2.84%) 16 (4.13%)	NS

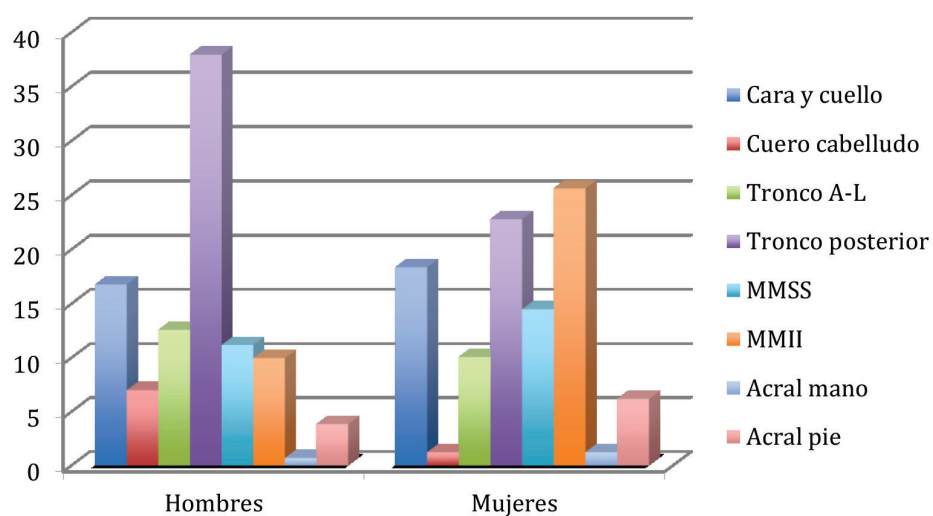


Figura 4.1. Localización de los MM en hombres y en mujeres (en porcentaje sobre el total de cada sexo) ($P < 0.0001$).

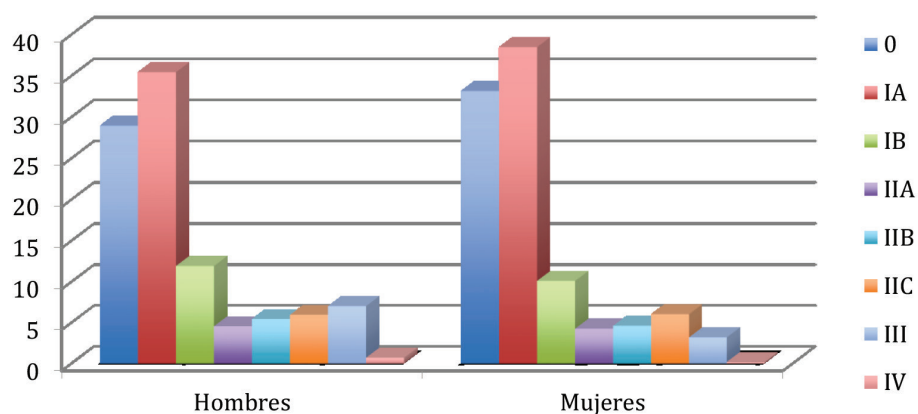


Figura 4.2. Los hombres presentaron estadios AJCC más altos al diagnóstico ($p = 0.05$).

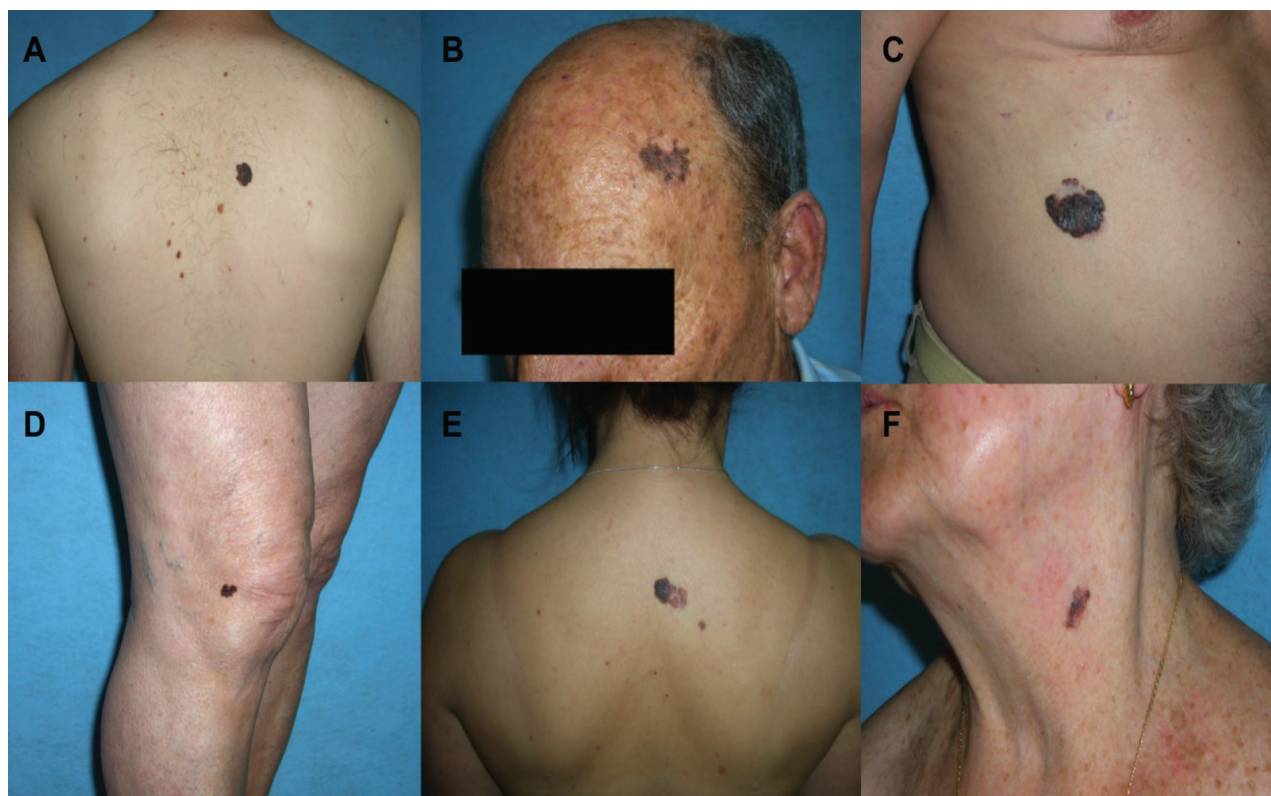


Figura 4.3. Las tres localizaciones más frecuentes en varones por orden decreciente fueron tronco posterior (A), cara y cuello (B) y tronco antero-lateral (C). En las mujeres predominaron los miembros inferiores (D), tronco posterior (E) y la cara y cuello (F).

Tabla 4.2. Características según los intervalos de edad (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	HASTA 40 AÑOS	DE 40 A 60 AÑOS	MAYORES DE 60 AÑOS	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	188	403	560	
SEXO				
Hombres	94 (50%)	200 (49.63%)	283 (50.54%)	NS
Mujeres	94 (50%)	203 (50.37%)	277 (49.46%)	
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM)	(N=188)	(N=402)	(N=551)	NS
mm (DS)	0.73 (1.01)	1.24 (2.72)	1.97 (3.62)	
Mediana (rango)	0.50 (0-7)	0.45 (0-25)	0.50 (0-30)	
BRESLOW MEDIO (en MM invasores)	(N=140)	(N=285)	(N=364)	P<0.0001
mm (DS)	0.98 (1.07)	1.75 (3.09)	2.98 (4.11)	
Mediana (rango)	0.60 (0.05-7)	0.70 (0.10-25)	1.02 (0.10-30)	
INTERVALOS BRESLOW				P<0.0001
= 0 mm	48 (25.53%)	117 (29.10%)	187 (33.94%)	
0.01-1 mm	105 (55.85%)	188 (46.77%)	182 (33.03%)	
1.01-2mm	20 (10.64%)	43 (10.70%)	58 (10.53%)	
2.01-4 mm	11 (5.85%)	28 (6.97%)	31 (5.63%)	
>4 mm	4 (2.13%)	26 (6.47%)	93 (16.88%)	
CLARK				P<0.0001
I	48 (25.67%)	117 (29.10%)	187 (34.12%)	
II	64 (34.22%)	113 (28.11%)	105 (19.16%)	
III	64 (34.22%)	106 (26.37%)	111 (20.26%)	
IV	9 (4.81%)	54 (13.43%)	96 (17.52%)	
V	2 (1.07%)	12 (2.99%)	49 (8.94%)	
ULCERACIÓN	(N=137)	(N=283)	(N=365)	P<0.0001
Sí	14 (10.22%)	54 (19.08%)	121 (33.15%)	
No	123 (89.78%)	229 (80.92%)	244 (66.85%)	
TAMAÑO MEDIO				P<0.0001
mm (DS)	8.59 (4.48)	12.12 (8.52)	16.46 (11.33)	
mediana (rango)	8 (2-30)	10 (2-60)	14 (2-80)	

<i>VARIABLES</i>	HASTA 40 AÑOS	DE 40 A 60 AÑOS	MAYORES DE 60 AÑOS	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO				
<= 5 mm	44 (23.91%)	57 (14.43%)	34 (6.34%)	P<0.0001
5.01-10 mm	102 (55.43%)	168 (42.53%)	150 (27.99%)	
10.01-20 mm	33 (17.93%)	124 (31.39%)	230 (42.91%)	
>20 mm	5 (2.72%)	46 (11.65%)	122 (22.76%)	
LOCALIZACIÓN				
Cara y cuello	11 (6.08%)	32 (7.98%)	157 (28.24%)	P<0.0001
Cuero cabelludo	8 (4.42%)	10 (2.49%)	29 (5.22%)	
Tronco A-L	27 (14.92%)	57 (14.21%)	45 (8.09%)	
Tronco posterior	62 (34.25%)	152 (37.91%)	132 (23.74%)	
MMSS	26 (14.36%)	57 (14.21%)	63 (11.33%)	
MMII	42 (23.20%)	77 (19.20%)	83 (14.93%)	
Acral mano	2 (1.10%)	2 (0.50%)	7 (1.26%)	
Acral pie	3 (1.66%)	14 (3.49%)	40 (7.19%)	
TIPO HISTOLÓGICO				
LM	6 (3.19%)	16 (3.98%)	88 (15.74%)	P<0.0001
M in situ	42 (22.34%)	96 (23.88%)	94 (16.82%)	
MsLM	1 (0.53%)	4 (1%)	60 (10.73%)	
MES	111 (59.04%)	213 (52.99%)	175 (31.31%)	
MM sobre nevus Cg	7 (3.72%)	19 (4.73%)	16 (2.86%)	
MLA	2 (1.06%)	16 (3.98%)	46 (8.23%)	
MN	13 (6.91%)	30 (7.46%)	68 (12.16%)	
Otros	6 (3.19%)	8 (1.99%)	12 (2.15%)	
EXTENSIÓN LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO	(N=138)	(N=285)	(N=368)	P<0.04
Sí	1 (0.72%)	7 (2.46%)	17 (4.62%)	
No	137 (99.28%)	278 (97.54%)	351 (95.38%)	
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO	(N=138)	(N=285)	(N=368)	Indeterminada
Sí	0	2 (0.70%)	3 (0.82%)	
No	138 (100%)	283 (99.30%)	365 (99.18%)	

<i>VARIABLES</i>	HASTA 40 AÑOS	DE 40 A 60 AÑOS	MAYORES DE 60 AÑOS	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
BSGC Hechas: Positivas Negativas	N=52 3 (5.77%) 49 (94.23%)	N=123 17 (13.82%) 106 (86.18%)	N=126 19 (15.08%) 107 (84.92%)	NS
ESTADIO AJCC 0 IA IB IIA IIB IIC III IV	48 (25.81%) 96 (51.61%) 23 (12.37%) 8 (4.30%) 6 (3.23%) 1 (0.54%) 4 (2.15%) 0	117 (29.18%) 167 (41.65%) 48 (11.97%) 15 (3.74%) 24 (5.99%) 8 (2%) 20 (4.99%) 2 (0.50%)	187 (34.19%) 156 (28.52%) 54 (9.87%) 27 (4.94%) 27 (4.94%) 59 (10.79%) 34 (6.22%) 3 (0.55%)	P<0.0001
ADYUVANCIA Sí No	(N=138) 9 (6.52%) 129 (93.48%)	(N=284) 28 (9.86%) 256 (90.14%)	(N=362) 29 (8.01%) 333 (91.99%)	NS
TIPOS TTO ADYUV. IFN dosis bajas IFN dosis altas Otros	(N=9) 1 (11.11%) 8 (88.89%) 0	(N=28) 2 (7.14%) 25 (89.29%) 1 (3.57%)	(N=29) 4 (13.79%) 14 (48.28%) 11 (37.93%)	Indeterminada
EVOLUCIÓN Vivo sin extensión Vivo con extensión Fallecido por otra causa, sin extensión Fallecido por otra causa con extensión Fallecido por melanoma Fallecido sin saber la causa Perdido seguimiento	(N=140) 120 (85.71%) 5 (3.57%) 3 (2.14%) 0 6 (4.29%) 0 6 (4.29%)	(N=286) 223 (77.97%) 17 (5.94%) 10 (3.50%) 0 33 (11.54%) 0 3 (1.05%)	(N=373) 207 (55.49%) 18 (4.82%) 38 (10.18%) 7 (1.88%) 62 (16.62%) 26 (6.97%) 15 (4.02%)	Indeterminada

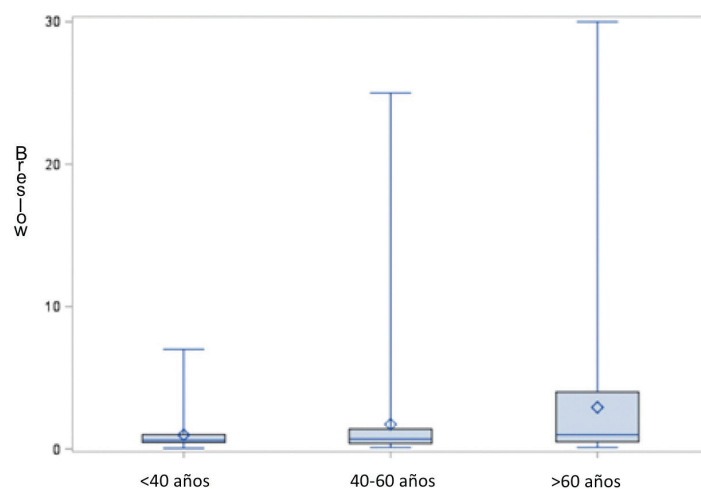


Figura 4.4. Comparación del espesor de Breslow para melanomas invasores por grupos de edad. A mayor edad, mayor Breslow ($P<0.0001$).

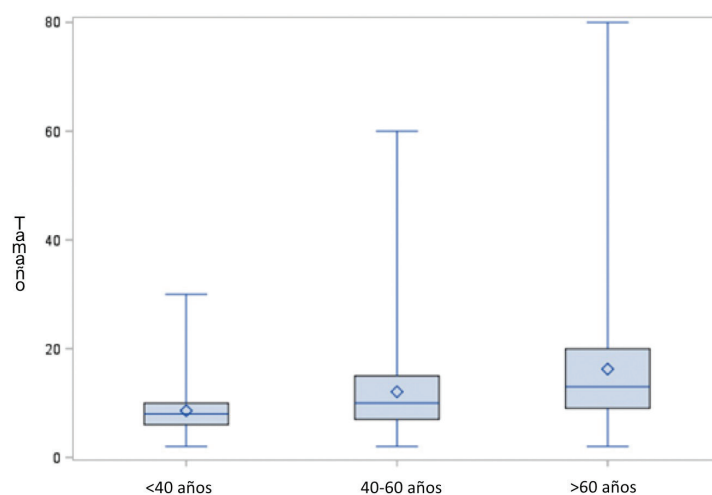


Figura 4.5. Comparación del tamaño: a mayor edad, mayor tamaño ($P<0.0001$).

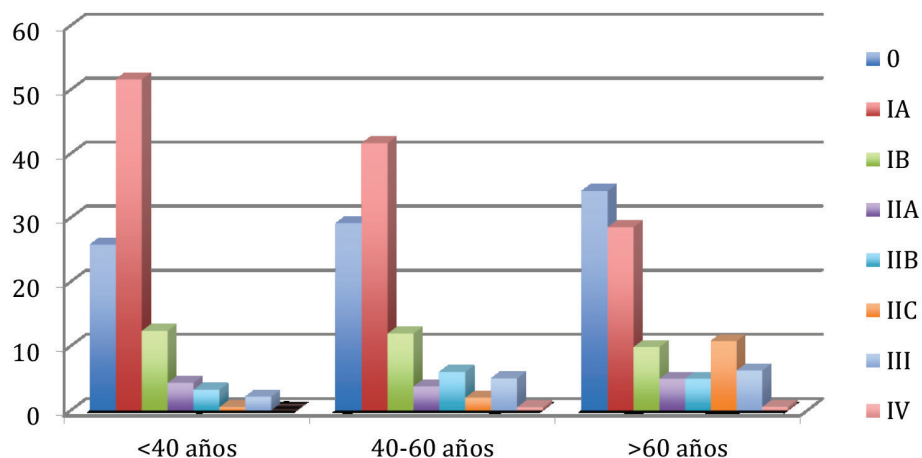


Figura 4.6. Estadio AJCC por grupos de edad. A mayor edad, mayor estadio ($P<0.0001$).

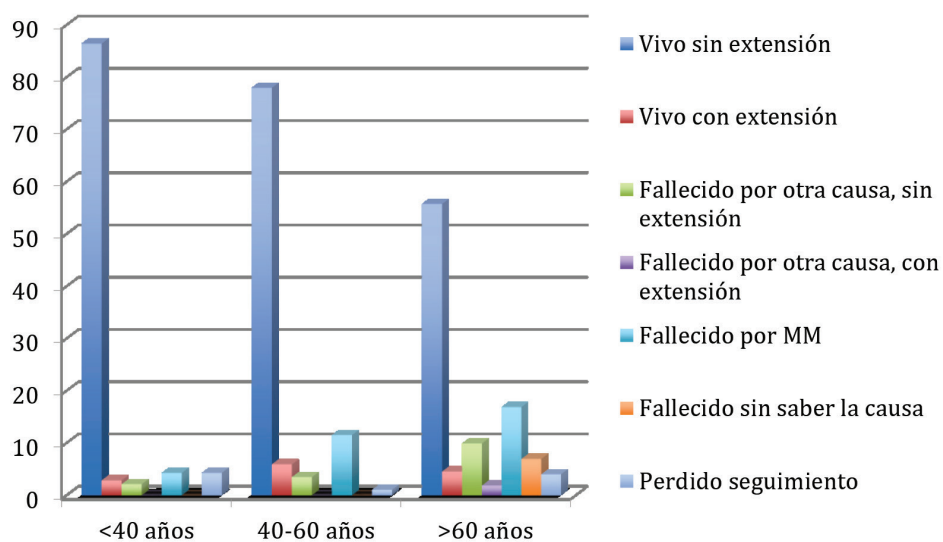


Figura 4.7. Evolución por grupos de edad: a mayor edad hay una tendencia a mayor porcentaje de fallecimientos por MM (indeterminada)..



Figura 4.8. Los pacientes mayores de 60 años presentaron con mayor frecuencia melanomas muy avanzados: A) MsLM en la cara de una mujer de 82 años, de 12 mm de espesor y ulcerado; B) MsLM de 4 mm de espesor y ulcerado en el cuello de una mujer de 75 años; C) varón de 83 años con MLA plantar de 15 mm de espesor y ulcerado, que presentó extensión locorregional al diagnóstico; D) MLA de primer dedo de pie de un varón de 78 años, con Breslow mayor de 10 mm y ulceración que tuvo afectación locorregional al diagnóstico.

Tabla 4.3. Características según los distintos periodos (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	160	172	366	453	
EDAD MEDIA(años) (DS)	56 años (20)	57 (19)	58 (17)	61 (16)	P<0.03
Mediana (Rango)	56 (14-101)	56 (15-96)	60 (14-97)	62 (23-95)	
SEXO					NS
Hombres	71 (44.37%)	84 (48.83%)	186 (50.81%)	236 (52.09%)	
Mujeres	89 (55.62%)	88 (51.16%)	180 (49.18%)	217 (47.90%)	
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM)	(N=157)	(N=170)	(N=363)	(N=451)	P<0.0001
mm (DS)	2.53 (4.07)	2.42 (4.09)	1.37 (2.83)	0.92 (2.03)	
Mediana (rango)	0.85 (0-25)	0.86 (0-30)	0.44 (0-26)	0.35 (0-15.62)	
BRESLOW MEDIO (en MM invasores)	(N=144)	(N=143)	(N=233)	(N=269)	P<0.0001
mm (DS)	2.76 (4.17)	2.87 (4.31)	2.13 (3.30)	1.55 (2.44)	
Mediana (rango)	1.04 (0.15-25)	1.10 (0.05-30)	0.71 (0.10-26)	0.66 (0.10-15.62)	
INTERVALOS BRESLOW					P<0.0001
= 0 mm	13 (8.28%)	27 (15.88%)	130 (35.81%)	182 (40.35%)	
0.01-1 mm	71 (45.22%)	68 (40%)	152 (41.87%)	184 (40.80%)	
1.01-2mm	29 (18.47%)	26 (15.29%)	22 (6.06%)	44 (9.76%)	
2.01-4 mm	16 (10.19%)	19 (11.18%)	20 (5.51%)	15 (3.33%)	
> 4 mm	28 (17.83%)	30 (17.65%)	39 (10.74%)	26 (5.76%)	
CLARK					P<0.0001
I	13 (8.33%)	27 (15.98%)	130 (35.81%)	182 (40.53%)	
II	43 (27.56%)	44 (26.04%)	97 (26.72%)	98 (21.83%)	
III	47 (30.13%)	40 (23.67%)	87 (23.97%)	107 (23.83%)	
IV	37 (23.72%)	43 (25.44%)	29 (7.99%)	50 (11.14%)	
V	16 (10.26%)	15 (8.887%)	20 (5.51%)	12 (2.67%)	

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
ULCERACIÓN	(N=140)	(N=141)	(N=234)	(N=270)	
Sí	56 (40%)	40 (28.37%)	50 (21.37%)	43 (15.93%)	P<0.0001
No	84 (60%)	101 (71.63%)	184 (78.63%)	227 (84.07%)	
TAMAÑO MEDIO					
mm (DS)	16.18 (12.20)	15.45 (11.25)	13.33 (9.40)	12.26 (8.71)	P<0.0001
mediana (rango)	13 (2-80)	12 (2-70)	11 (3-80)	10 (2-70)	
TAMAÑO					
<0= 5 mm	19 (12.10%)	20 (12.27%)	33 (9.22%)	63 (14.42%)	P<0.02
5.01-10 mm	48 (30.57%)	55 (33.74%)	143 (39.94%)	174 (39.82%)	
10.01-20 mm	54 (34.39%)	55 (33.74%)	128 (35.75%)	150 (34.32%)	
>20 mm	36 (22.93%)	33 (20.25%)	54 (15.08%)	50 (11.44%)	
LOCALIZACIÓN					
Cara y cuello	24 (15.79%)	23 (13.77%)	69 (18.85%)	84 (18.54%)	NS
Cuero cabelludo	5 (3.29%)	6 (3.59%)	19 (5.19%)	17 (3.75%)	
Tronco A-L	16 (10.53%)	18 (10.78%)	39 (10.66%)	56 (12.36%)	
Tronco posterior	44 (28.95%)	52 (31.14%)	116 (31.69%)	134 (29.58%)	
MMSS	20 (13.15%)	21 (12.57%)	45 (12.30%)	60 (13.25%)	
MMII	24 (15.79%)	33 (19.76%)	59 (16.12%)	86 (18.98%)	
Acral mano	3 (1.97%)	4 (2.40%)	3 (0.82%)	1 (0.22%)	
Acral pie	16 (10.53%)	10 (5.99%)	16 (4.37%)	15 (3.31%)	
TIPO HISTOLÓGICO					
LM	4 (2.50%)	9 (5.23%)	49 (13.39%)	48 (10.64%)	P<0.0001
M in situ	8 (5%)	18 (10.47%)	77 (21.03%)	129 (28.60%)	
MsLM	14 (8.75%)	11 (6.40%)	17 (4.64%)	23 (5.10%)	
MES	82 (51.25%)	82 (47.67%)	155 (42.35%)	180 (39.91%)	
MM sobre nevus Cg	8 (5%)	7 (4.06%)	8 (2.19%)	19 (4.21%)	
MLA	17 (10.62%)	18 (10.47%)	16 (4.37%)	13 (2.88%)	
MN	19 (11.88%)	18 (10.47%)	42 (11.48%)	32 (7.10%)	
Otros	8 (5%)	9 (5.23%)	2 (0.55%)	7 (1.55%)	
EXTENSIÓN LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO					
	(N=141)	(N=143)	(N=236)	(N=271)	Indeterminada
Sí	8 (5.67%)	7 (4.90%)	4 (1.69%)	6 (2.21%)	
No	133 (94.33%)	136 (95.10%)	232 (98.31%)	265 (97.79%)	

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
AFECCIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO	(N=141)	(N=143)	(N=236)	(N=271)	Indeterminada
Sí	1 (0.71%)	2 (1.40%)	0	2 (0.74%)	
No	140 (99.29%)	141 (98.60%)	236 (100%)	269 (99.26%)	
BSGC	N=25	N=62	N=100	N=114	NS
Hechas:					
-Positivas	4 (16%)	7 (11.29%)	12 (12%)	16 (14.04%)	
-Negativas	21 (84%)	55 (88.71%)	88 (88%)	98 (85.96%)	
ESTADIO AJCC					P<0.0001
0	13 (8.55%)	27 (16.17%)	130 (35.81%)	182 (40.27%)	
IA	56 (36.84%)	55 (32.93%)	144 (39.67%)	164 (36.28%)	
IB	28 (18.42%)	27 (16.17%)	24 (6.61%)	46 (10.18%)	
IIA	11 (7.24%)	15 (8.98%)	11 (3.03%)	13 (2.88%)	
IIB	12 (7.89%)	11 (6.59%)	18 (4.96%)	16 (3.54%)	
IIC	20 (13.16%)	18 (10.78%)	22 (6.06%)	8 (1.77%)	
III	11 (7.24%)	12 (7.19%)	14 (3.86%)	21 (4.65%)	
IV	1 (0.66%)	2 (1.20%)	0	2 (0.44%)	
ADYUVANCIA	(N=138)	(N=141)	(N=234)	(N=271)	P<0.05
Sí	16 (11.59%)	14 (9.93%)	23 (9.83%)	13 (4.80%)	
No	122 (88.41%)	127 (90.07%)	211 (90.17%)	258 (95.20%)	
TIPOS TTO ADYUV.	(N=16)	(N=14)	(N=23)	(N=13)	Indeterminada
IFN dosis bajas	5 (31.25%)	2 (14.29%)	0	0	
IFN dosis altas	9 (56.25%)	10 (71.43%)	19 (82.61%)	9 (69.23%)	
Otros	2 (12.50%)	2 (14.29%)	4 (17.39%)	4 (30.77%)	
EVOLUCIÓN	(N=147)	(N=145)	(N=236)	(N=271)	Indeterminada
Vivo sin extensión	70 (47.62%)	85 (58.62%)	169 (71.61%)	226 (83.39%)	
Vivo con extensión	4 (2.72%)	7 (4.83%)	12 (5.08%)	17 (6.27%)	
Fallecido por otra causa, sin extensión	17 (11.56%)	11 (7.59%)	15 (6.36%)	8 (2.95%)	
Fallecido por otra causa con extensión	1 (0.68%)	3 (2.07%)	2 (0.85%)	1 (0.37%)	
Fallecido por melanoma	30 (20.41%)	22 (15.17%)	31 (13.14%)	18 (6.64%)	
Fallecido sin saber la causa	13 (8.84%)	9 (6.20%)	4 (1.69%)	0	
Perdido seguimiento	12 (8.16%)	8 (5.52%)	3 (1.27%)	1 (0.37%)	

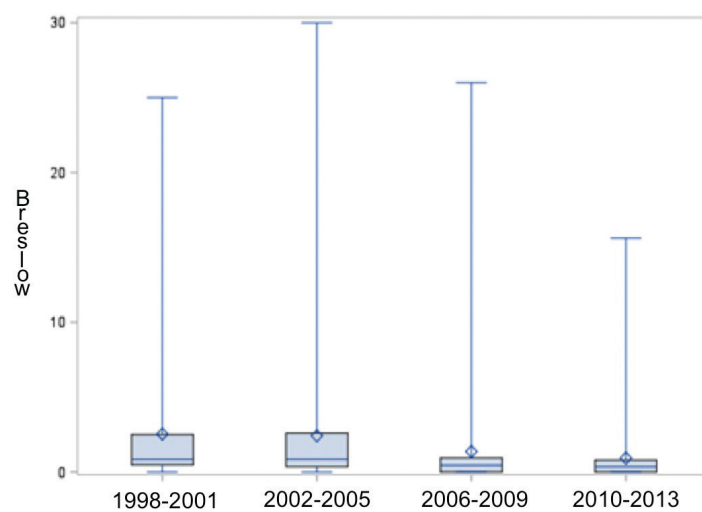


Figura 4.9. Disminución progresiva del espesor de todos los MM por periodos ($P < 0.0001$).

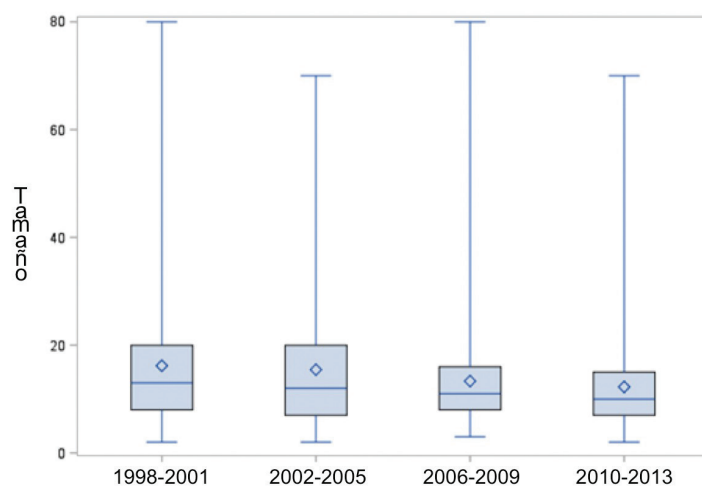


Figura 4.10. En los últimos periodos, los MM son más pequeños ($P < 0.0001$).

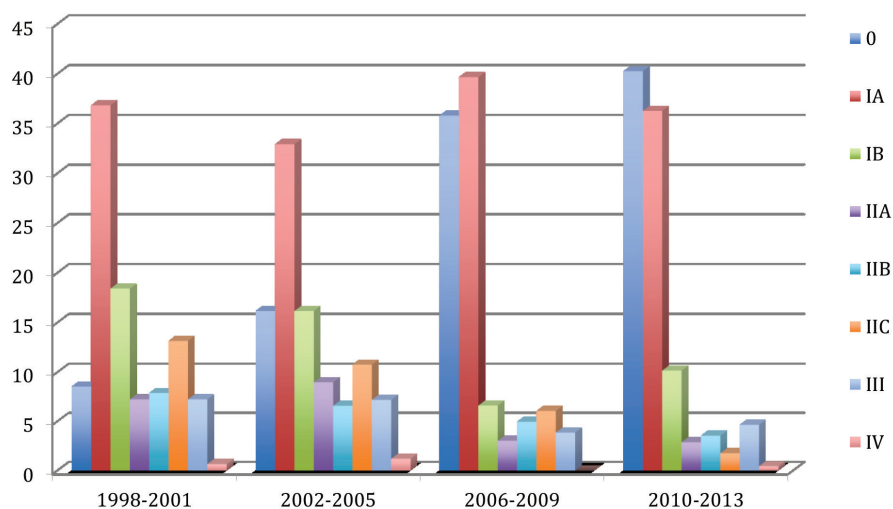


Figura 4.11. Estadío AJCC por periodos: mayor incidencia del estadío 0 en los dos últimos periodos ($P < 0.0001$).

Tabla 4.4. Características según el ámbito de diagnóstico (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	318	546	287	
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	53 años (18) 54 (15-93)	60 (17) 61 (14-101)	62 (17) 64 (23-97)	P<0.0001
SEXO Hombres Mujeres	182 (57.23%) 136 (42.77%)	250 (45.79%) 296 (54.21%)	145 (50.52%) 142 (49.48%)	P<0.01
PERIODOS 1998-2001 2002-2005 2006-2009 2010-2013	33 (10.38%) 48 (15.09%) 87 (27.36%) 150 (47.17%)	92 (16.85%) 87 (15.93%) 173 (31.68%) 194 (35.53%)	35 (12.20%) 37 (12.89%) 106 (36.93%) 109 (37.98%)	P<0.004
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=315) 0.59 (1.26) 0.30 (0-13)	(N=540) 1.49 (3.03) 0.50 (0-23)	(N=286) 2.55 (4.02) 0.87 (0-30)	P<0.0001
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N=177) 1.04 (1.54) 0.55 (0.05-13)	(N=374) 2.16 (3.44) 0.80 (0.10-23)	(N=238) 3.06 (4.23) 1.15 (0.13-30)	P<0.0001
INTERVALOS BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm >4 mm	138 (43.80%) 141 (44.76%) 18 (5.71%) 8 (2.54%) 10 (3.17%)	166 (30.74%) 223 (41.30%) 67 (12.41%) 31 (5.74%) 53 (9.81%)	48 (16.78%) 111 (38.81%) 36 (12.59%) 31 (10.84%) 60 (20.98%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	138 (43.95%) 83 (26.43%) 69 (21.97%) 19 (6.05%) 5 (1.59%)	166 (30.86%) 136 (25.28%) 132 (24.54%) 74 (13.75%) 30 (5.58%)	48 (16.84%) 63 (22.11%) 80 (28.07) 66 (23.16%) 28 (9.82%)	P<0.0001

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
ULCERACIÓN	(N=178)	(N=372)	(N=235)	
Sí	15 (8.43%)	92 (24.73%)	82 (34.89%)	P<0.0001
No	163 (91.57%)	280 (75.27%)	153 (65.11%)	
TAMAÑO MEDIO				
mm (DS)	10.66 (7.85)	13.78 (8.95)	17.10 (12.43)	P<0.0001
mediana (rango)	8 (2-55)	11 (2-70)	14 (2-80)	
TAMAÑO				
<= 5 mm	74 (23.95%)	42 (8.03%)	19 (6.71%)	P<0.0001
5.01-10 mm	144 (46.60%)	205 (39.20%)	71 (25.09%)	
10.01-20 mm	68 (22.01%)	195 (37.28%)	124 (43.82%)	
>20 mm	23 (7.44%)	81 (15.49%)	69 (24.38%)	
LOCALIZACIÓN				
Cara y cuello	49 (15.41%)	106 (19.81%)	45 (15.79%)	P<0.04
Cuero cabelludo	18 (5.66%)	19 (3.55%)	10 (3.51%)	
Tronco A-L	43 (13.52%)	62 (11.58%)	24 (8.42%)	
Tronco posterior	108 (33.96%)	155 (28.97%)	83 (29.12%)	
MMSS	30 (9.43%)	68 (12.71%)	48 (16.84%)	
MMII	59 (18.55%)	91 (17.01%)	52 (18.25%)	
Acral mano	3 (0.94%)	6 (1.12%)	2 (0.70%)	
Acral pie	8 (2.52%)	28 (5.23%)	21 (7.37%)	NS
• Auto-explorable	192 (60.38%)	361 (67.48%)	192 (67.37%)	
• No auto-explorable	126 (39.62%)	174 (32.52%)	93 (32.63%)	
TIPO HISTOLÓGICO				
LM	40 (12.58%)	54 (9.89%)	16 (5.61%)	P<0.0001
M in situ	93 (29.25%)	107 (19.60%)	32 (11.23%)	
MsLM	11 (3.46%)	39 (7.14%)	15 (5.26%)	
MES	141 (44.34%)	224 (41.03%)	134 (47.02%)	
MM sobre nevus Cg	7 (2.20%)	22 (4.03%)	13 (4.56%)	
MLA	11 (3.46%)	31 (5.68%)	22 (7.72%)	
MN	9 (2.83%)	54 (9.89%)	48 (16.84%)	
Otros	6 (1.89%)	15 (2.75%)	5 (1.75%)	
EXTENSIÓN LOCORREGIONAL CLÍNICA al diagnóstico				
(N=178)	(N=376)	(N=237)		
Sí	3 (1.69%)	11 (2.93%)	11 (4.64%)	NS
No	175 (98.31%)	365 (97.07%)	226 (95.36%)	

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
AFECCIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO	(N=178)	(N=376)	(N=237)	Indeterminada
Sí	0	2 (0.53%)	3 (1.27%)	
No	178 (100%)	374 (99.47%)	234 (98.73%)	
BSGC	N=52	N=141	N=108	P<0.01
Hechas:				
-Positivas	4 (7.69%)	12 (8.51%)	23 (21.20%)	
-Negativas	48 (92.31%)	129 (91.49%)	85 (78.70%)	
ESTADIO AJCC				P<0.0001
0	138 (43.81%)	166 (31.03%)	48 (16.90%)	
IA	128 (40.63%)	197 (36.82%)	94 (33.10%)	
IB	26 (8.25%)	61 (11.40%)	38 (13.38%)	
IIA	6 (1.90%)	30 (5.61%)	14 (4.93%)	
IIB	3 (0.95%)	25 (4.67%)	29 (10.21%)	
IIC	8 (2.54%)	31 (5.79%)	29 (10.21%)	
III	6 (1.90%)	23 (4.30%)	29 (10.21%)	
IV	0	2 (0.37%)	3 (1.06%)	
ADYUVANCIA	(N=178)	(N=374)	(N=232)	P<0.0001
Sí	4 (2.25%)	31 (8.29%)	31 (13.36%)	
No	174 (97.75%)	343 (91.71%)	201 (86.64%)	
TIPOS TTO ADYUV.				Indeterminada
IFN dosis bajas	0	5 (16.13%)	2 (6.45%)	
IFN dosis altas	4 (100%)	20 (64.52%)	23 (74.19%)	
Otros	0	6 (19.35%)	6 (19.35%)	
EVOLUCIÓN	(N=180)	(N=380)	(N=239)	P<0.0001
Vivo sin extensión	148 (82.22%)	264 (69.47%)	138 (57.74%)	
Vivo con extensión	5 (2.77%)	14 (3.68%)	21 (8.79%)	
Fallecido por otra causa, sin extensión	13 (7.22%)	23 (6.05%)	15 (6.28%)	
Fallecido por otra causa con extensión	2 (1.11%)	4 (1.05%)	1 (0.42%)	
Fallecido por melanoma	6 (3.33%)	47 (12.37%)	48 (20.08%)	
Fallecido sin saber la causa	1 (0.56%)	15 (3.95%)	10 (4.18%)	
Perdido seguimiento	5 (2.78%)	13 (3.42%)	6 (2.51%)	

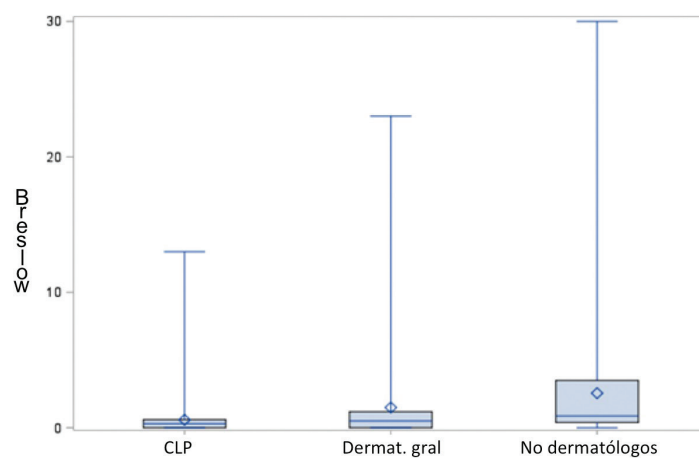


Figura 4.12. Breslow medio para todos los MM. En CLP es menor que en los otros ámbitos ($P < 0.0001$).

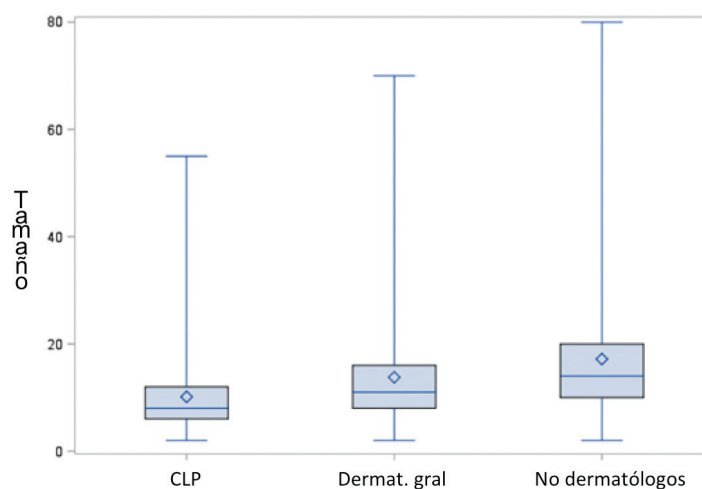


Figura 4.13. Tamaño de los MM en los distintos ámbitos. Los MM diagnosticados en CLP son más pequeños ($P < 0.0001$).

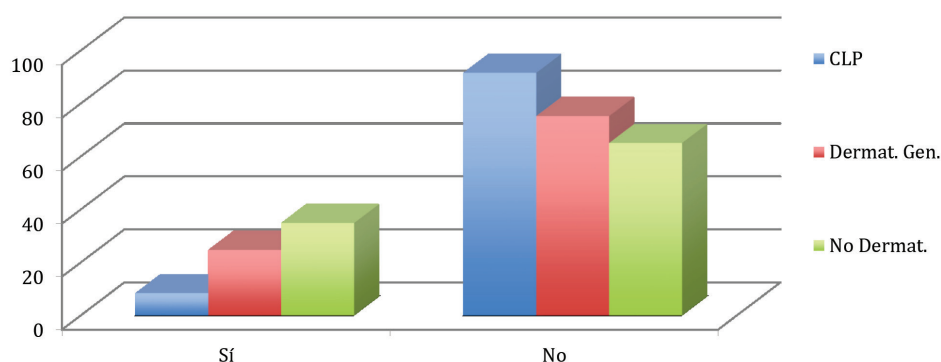


Figura 4.14. Comparación de la ulceración de los MM según los ámbitos. En el grupo de no dermatólogos, la ulceración es más frecuente ($P<0.0001$).

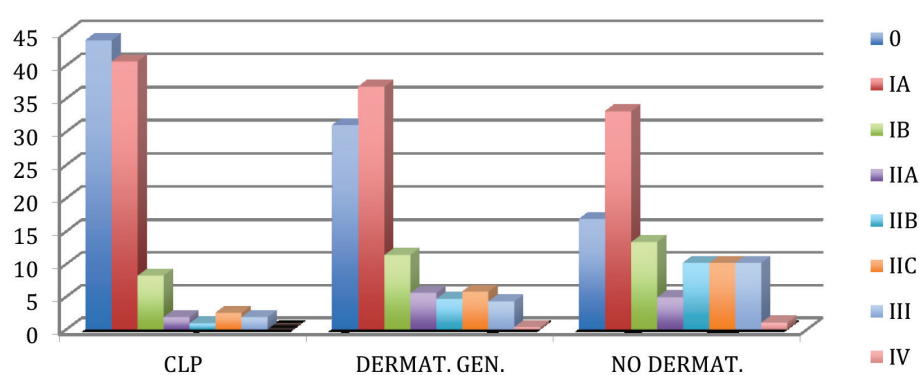


Figura 4.15. Estadio AJCC por ámbitos. Los estadios más avanzados se asocian al ámbito de no dermatólogos y los más iniciales a la CLP ($P<0.0001$).

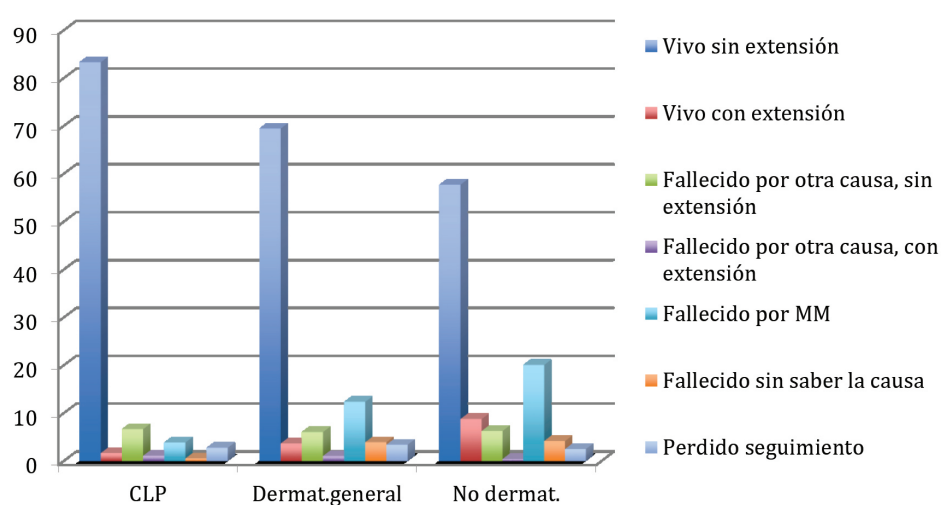


Figura 4.16. Evolución según los ámbitos. En la CLP la proporción de fallecidos por MM es mucho menor ($P<0.0001$).

Tabla 4.5. Comparación entre los melanomas extirpados sin sospecha y con sospecha previa de serlo (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	MM EXTIRPADOS SIN SOSPECHA	MM EXTIRPADOS CON SOSPECHA	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	303	848	
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	56 años (18) 56 (15-97)	59 (17) 61 (14-101)	P<0.02
SEXO Hombres Mujeres	150 (49.50%) 153 (50.50%)	427 (50.35%) 421 (49.65%)	NS
PERIODO 1998-2001 2002-2005 2006-2009 2010-2013	45 (14.85%) 36 (11.88%) 98 (32.34%) 124 (40.92%)	115 (13.56%) 136 (16.04%) 268 (31.60%) 329 (38.80%)	NS
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=301) 2.33 (4.01) 0.54 (0-26)	(N=840) 1.21 (2.57) 0.48 (0-30)	P<0.03
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N=202) 3.47 (4.47) 1.12 (0.05-26)	(N=587) 1.74 (2.92) 0.72 (0.1-30)	P<0.0001
INTERVALOS BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm > 4 mm	99 (32.89%) 97 (32.23%) 21 (6.98%) 21 (6.98%) 63 (20.93%)	253 (30.12%) 378 (45%) 100 (11.90%) 49 (5.83%) 60 (7.14%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	99 (33.33%) 58 (19.53%) 69 (23.23%) 42 (14.14%) 29 (9.76%)	253 (30.12%) 224 (26.67%) 212 (25.24%) 117 (13.93%) 34 (4.05%)	P<0.002

<i>VARIABLES</i>	MM EXTIRPADOS SIN SOSPECHA	MM EXTIRPADOS CON SOSPECHA	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
ULCERACIÓN Sí No	(N=196) 69 (35.20%) 127 (64.80%)	(N=589) 120 (20.37%) 469 (79.63%)	P<0.0001
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	11.73 (9.30) 9 (2-60)	14.28 (10.12) 12 (2-80)	P<0.0001
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	58 (20.21%) 134 (46.69%) 59 (20.56%) 36 (12.54%)	77 (9.30%) 286 (34.54%) 328 (39.61%) 137 (16.55%)	P<0.0001
LOCALIZACIÓN Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie	38 (12.88%) 18 (6.10%) 40 (13.56%) 75 (25.42%) 46 (15.59%) 60 (20.34%) 3 (1.02%) 15 (5.08%)	162 (19.22%) 29 (3.44%) 89 (10.56%) 271 (32.15%) 100 (11.86%) 142 (16.84%) 8 (0.95%) 42 (4.98%)	P<0.02
TIPO HISTOLÓGICO LM M in situ MsLM MES MM sobre nevus Cg MLA MN Otros	9 (2.98%) 89 (29.47%) 11 (3.64 %) 102 (33.77%) 8 (2.65 %) 13 (4.30%) 58 (19.21%) 12 (3.97%)	101 (11.92%) 143 (16.88%) 54 (6.38%) 397 (46.87%) 34 (4.01%) 51 (6.02%) 53 (6.26%) 14 (1.65%)	P<0.0001
DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXÉRESIS Melanocítica benigna NO melanocítica benigna NO melanocítica maligna Tumoración No disponible	183 (60.40%) 34 (11.22%) 43 (14.19%) 41 (13.53%) 2 (0.66%)		No procede

<i>VARIABLES</i>	MM EXTIRPADOS SIN SOSPECHA	MM EXTIRPADOS CON SOSPECHA	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
EXT. LOCORREGIONAL CLÍNICA al diagnóstico	(N=201)	(N=590)	
Sí	15 (7.46%)	10 (1.69%)	P<0.001
No	186 (92.54%)	580 (98.31%)	
EXT. CLÍNICA SISTÉMICA al diagnóstico	(N=201)	(N=590)	
Sí	3 (1.49%)	2 (0.34%)	Indeterminada
No	198 (98.51%)	588 (99.66%)	
BSGC			
Hechas:	N=70	N=231	NS
-Positivas	12 (17.14%)	27 (11.69%)	
-Negativas	58 (82.86%)	204 (88.31%)	
ESTADIO AJCC			
0	99 (33.45%)	253 (30.19%)	
IA	86 (29.05%)	333 (39.74%)	
IB	23 (7.77%)	102 (12.17%)	
IIA	7 (2.36%)	43 (5.13%)	P<0.0001
IIB	24 (8.11%)	33 (3.94%)	
IIC	29 (9.80%)	39 (4.65%)	
III	25 (8.45%)	33 (3.94%)	
IV	3 (1.01%)	2 (0.24%)	
ADYUVANCIA	(N=197)	(N=587)	
Sí	28 (14.21%)	38 (6.47%)	P<0.01
No	169 (85.79%)	549 (93.53%)	
TIPOS TTO ADYUVANTE			
IFN dosis bajas	1 (3.57%)	6 (15.79%)	Indeterminada
IFN dosis altas	20 (71.43%)	27 (71.05%)	
Otros	7 (25%)	5 (13.16%)	
EVOLUCIÓN	(N=204)	(N=595)	
Vivo sin extensión	122 (59.80%)	428 (71.93%)	
Vivo con extensión	14 (6.86%)	26 (4.37%)	
Fallecido por otra causa, sin ext.	8 (3.92%)	43 (7.23%)	P<0.001
Fallecido por otra causa con ext.	5 (2.45%)	2 (0.34%)	
Fallecido por melanoma	37 (18.14%)	64 (10.76%)	
Fallecido sin saber la causa	9 (4.41%)	17 (2.86%)	
Perdido seguimiento	9 (4.41%)	15 (2.52%)	

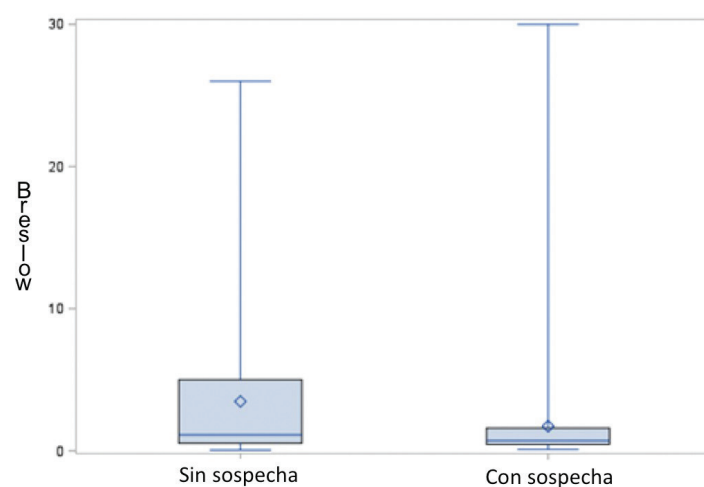


Figura 4.17. El espesor medio es mayor en los melanomas invasores extirpados sin sospecha ($P < 0.0001$).

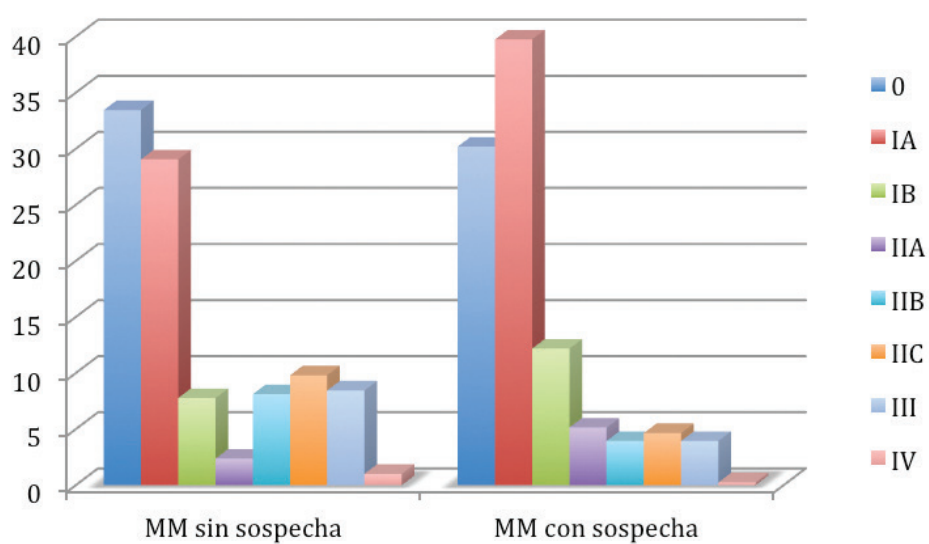


Figura 4.18. Estadio AJCC según la existencia de sospecha de MM: es más probable que los MM no sospechados pertenezcan a los estadios IIB, IIC y III (en estadio IV hay pocos para considerarlo) ($P < 0.0001$).

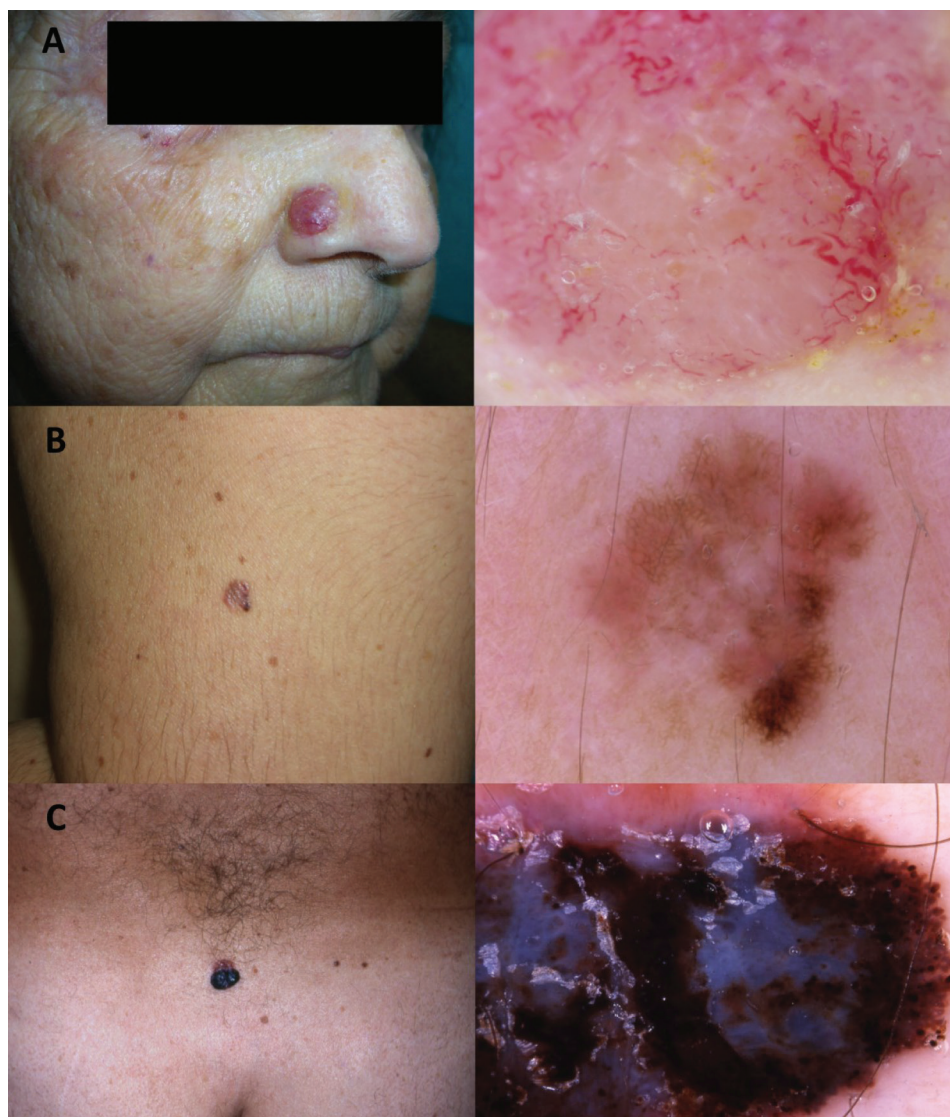


Figura 4.19. Ninguno de estos tres melanomas fue sospechado inicialmente aunque la exploración con dermatoscopia sugiere datos de malignidad. **A)** Lesión amelanótica nodular en la zona nasal de una paciente de 77 años. Clínicamente es sugestiva de carcinoma basocelular pero las telangiectasias en la dermatoscopia son polimorfas a diferencia de las del CBC que típicamente son arboriformes, enfocadas y definidas. Se trataba de un MM nodular de 7 mm de Breslow.

B) Mujer de 45 años con lesión que clínicamente es poco pigmentada y presenta áreas brillantes pero la dermatoscopia muestra criterios de lesión melanocítica. Se trataba de un MES de 0.2 mm de espesor.

C) Ante la sospecha de queratosis seborreica, esta lesión papulosa había sido tratada previamente con crioterapia. Fue reevaluada por su persistencia y se evidenciaron claros datos dermatoscópicos de malignidad como un velo azul-gris, glóbulos y pseudópodos periféricos. El estudio histológico tras la extirpación reveló un MES de 2.84 mm de Breslow.

Tabla 4.6. Evolución de los melanomas extirpados sin sospecha en los distintos periodos (N=303).

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	45	36	98	124	
PROPORCIÓN SIN SOSPECHA/TOTAL	45/160 (28%)	36/172 (21%)	98/366 (27%)	124/453 (27 %)	NS
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	54 (20) 54 (18-91)	56 (22) 55 (21-92)	55 (19) 53 (15-97)	58 (16) 60 (23-86)	NS
SEXO Hombres Mujeres	22 (48.89%) 23 (51.11%)	19 (52.78%) 17 (47.22%)	47 (47.96%) 51 (52.04%)	62 (50%) 62 (50%)	NS
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=44) 3.42 (5) 1.62 (0-25)	(N=35) 4.05 (4.67) 2.09 (0-20)	(N=98) 2.29 (4.03) 0.52 (0-26)	(N=124) 1.49 (3.11) 0.30 (0-15.62)	P<0.0001
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N=41) 3.67 (5.10) 1.70 (0.22-25)	(N=32) 4.43 (4.70) 3.23 (0.1-20)	(N=62) 3.62 (4.60) 1.10 (0.3-26)	(N=67) 2.76 (3.80) 0.87 (0.13-15.62)	NS
INT. BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm > 4 mm	3 (6.82%) 14 (31.82%) 9 (20.45%) 6 (13.64%) 12 (27.27%)	3 (8.57%) 12 (34.29%) 2 (5.71%) 4 (11.43%) 14 (40%)	36 (36.73%) 31 (31.63%) 3 (3.06%) 8 (8.16%) 20 (20.41%)	57 (45.97%) 40 (32.26%) 7 (5.65%) 3 (2.42%) 17 (13.71%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	3 (6.98%) 11 (25.58%) 11 (25.58%) 10 (23.26%) 8 (18.60%)	3 (8.82%) 5 (14.71%) 11 (32.35%) 11 (32.35%) 4 (11.76%)	36 (36.73%) 23 (23.47%) 19 (19.39%) 10 (10.20%) 10 (10.20%)	57 (46.72%) 19 (15.57%) 28 (22.95%) 11 (9.02%) 7 (5.74%)	P<0.0001
ULCERACIÓN Sí No	(N=38) 20 (52.63%) 18 (47.37%)	(N=29) 13 (44.83%) 16 (55.17%)	(N=62) 21 (33.87%) 41 (66.13%)	(N=67) 15 (22.39%) 52 (77.61%)	P<0.02

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	14.78 (12.47) 10 (2-60)	11.13 (5.88) 9.50 (4-27)	12.20 (8.90) 9 (3-47)	10.34 (8.70) 8 (2-53)	P<0.02
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	10 (22.22%) 16 (35.56%) 10 (22.22%) 9 (20%)	4 (13.33%) 16 (53.33%) 9 (30%) 1 (3.33%)	10 (10.64%) 52 (55.32%) 18 (19.15%) 14 (14.89%)	34 (28.81%) 50 (42.37%) 22 (18.64%) 12 (10.17%)	P<0.02
LOCALIZACIÓN Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie	7 (17.07%) 4 (9.76%) 3 (7.32%) 7 (17.07%) 6 (14.63%) 6 (14.63%) 1 (2.44%) 7 (17.07%)	5 (15.63%) 1 (3.13%) 2 (6.25%) 11 (34.38%) 5 (15.63%) 6 (18.75%) 2 (6.25%) 0	14 (14.29%) 6 (6.12%) 17 (17.35%) 24 (24.49%) 16 (16.33%) 19 (19.39%) 0 2 (2.04%)	12 (9.68%) 7 (5.65%) 18 (14.52%) 33 (26.61%) 19 (15.32%) 29 (23.39%) 0 6 (4.84%)	Indeterminada
TIPO HISTOLÓGICO LM M <i>in situ</i> MsLM MES MM sobre nevus Cg MLA MN Otros	0 3 (6.67%) 4 (8.89%) 21 (46.67%) 1 (2.22%) 5 (11.11%) 7 (15.56%) 4 (8.89%)	1 (2.78%) 2 (5.56%) 0 11 (30.56%) 1 (2.78%) 3 (8.33%) 11 (30.56%) 7 (19.44%)	4 (4.08%) 32 (32.65%) 3 (3.06%) 32 (32.65%) 1 (1.02%) 1 (1.02%) 24 (24.49%) 1 (1.02%)	4 (3.25%) 52 (42.28%) 4 (3.25%) 38 (30.89%) 5 (4.07%) 4 (3.25%) 16 (13.01%) 0	Indeterminada
DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXÉRESIS Melanocítica benigna NO melanocítica benigna NO melanocítica maligna Tumoración No disponible	19 (42.22%) 9 (20%) 11 (24.44%) 4 (8.89%) 2 (4.44%)	14 (38.89%) 9 (25%) 10 (27.78%) 3 (8.33%) 0	60 (61.22%) 11 (11.22%) 9 (9.18%) 18 (18.37%) 0	90 (72.58%) 5 (4.03%) 13 (10.48%) 16 (12.90%) 0	Indeterminada

<i>VARIABLES</i>	Periodo 1 (1998-2001)	Periodo 2 (2002-2005)	Periodo 3 (2006-2009)	Periodo 4 (2010-2013)	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
EXT. LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGN.	(N=40)	(N=32)	(N=62)	(N=67)	Indeterminada
Sí	5 (12.50%)	4 (12.50%)	2 (3.23%)	4 (5.97%)	
No	35 (87.50%)	28 (87.50%)	60 (96.77%)	63 (94.03%)	
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGN.	(N=40)	(N=32)	(N=62)	(N=67)	Indeterminada
Sí	1 (2.50%)	1 (3.13%)	0	1 (1.49%)	
No	39 (97.50%)	31 (96.88%)	62 (100%)	66 (98.51%)	
BSGC					Indeterminada
Hechas:	N=8	N=10	N=25	N=27	
-Positivas	1 (12.50%)	1 (10%)	4 (16%)	6 (22.22%)	
-Negativas	7 (87.50%)	9 (90%)	21 (84%)	21 (77.78%)	
ESTADIO AJCC					Indeterminada
0	3 (7.32%)	3 (9.09%)	36 (36.73%)	57 (45.97%)	
IA	11 (26.83%)	10 (30.30%)	28 (28.57%)	37 (29.84%)	
IB	7 (17.07%)	2 (6.06%)	6 (6.12%)	8 (6.45%)	
IIA	2 (4.88%)	1 (3.03%)	2 (2.04%)	2 (1.61%)	
IIB	5 (12.20%)	4 (12.12%)	10 (10.20%)	5 (4.03%)	
IIC	7 (17.07%)	8 (24.24%)	10 (10.20%)	4 (3.23%)	
III	5 (12.20%)	4 (12.12%)	6 (6.12%)	10 (8.06%)	
IV	1 (2.44%)	1 (3.03%)	0	1 (0.81%)	
ADYUVANCIA	(N=38)	(N=31)	(N=61)	(N=67)	NS
Sí	4 (10.53%)	5 (16.13%)	11 (18.03%)	8 (11.94%)	
No	34 (89.47%)	26 (83.87%)	50 (81.97%)	59 (88.06%)	
TIPOS TTO ADYUVANTE					Indeterminada
IFN dosis bajas	0	1 (20%)	0	0	
IFN dosis altas	4 (100%)	3 (60%)	8 (72.73%)	5 (62.50%)	
Otros	0	1 (20%)	3 (27.27%)	3 (37.50%)	
EVOLUCIÓN	(N=42)	(N=33)	(N=62)	(N=67)	Indeterminada
Vivo sin extensión	17 (40.48%)	16 (48.48%)	41 (66.13%)	48 (71.64%)	
Vivo con extensión	2 (4.76%)	1 (3.03%)	4 (6.45%)	7 (10.45%)	
Fallece por otra causa, no ext.	2 (4.76%)	1 (3.03%)	2 (3.23%)	3 (4.48%)	
Fallece por otra causa, sí ext.	1 (2.38%)	2 (6.06%)	2 (3.23%)	0	
Fallecido por melanoma	11 (26.19%)	7 (21.21%)	10 (16.13%)	9 (13.43%)	
Fallecido sin saber la causa	3 (7.14%)	3 (9.09%)	3 (4.84%)	0	
Perdido seguimiento	6 (14.29%)	3 (9.09%)	0	0	

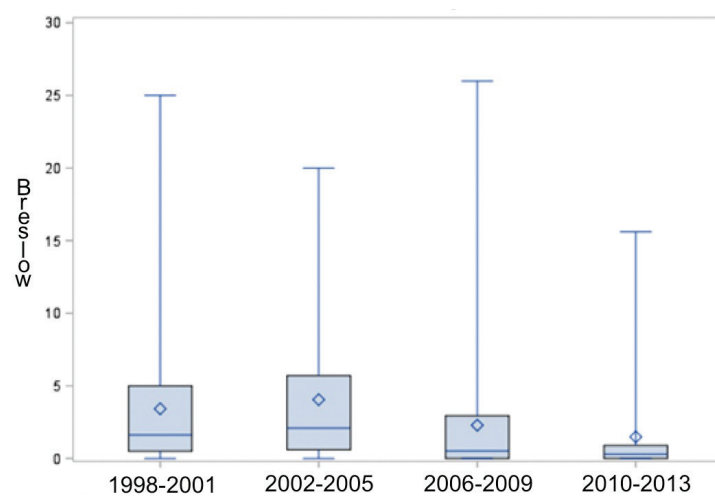


Figura 4.20. Índice de Breslow para el total de los MM extirpados sin sospecha en cada periodo. El grosor de los MM se ha ido reduciendo ($P<0.0001$).

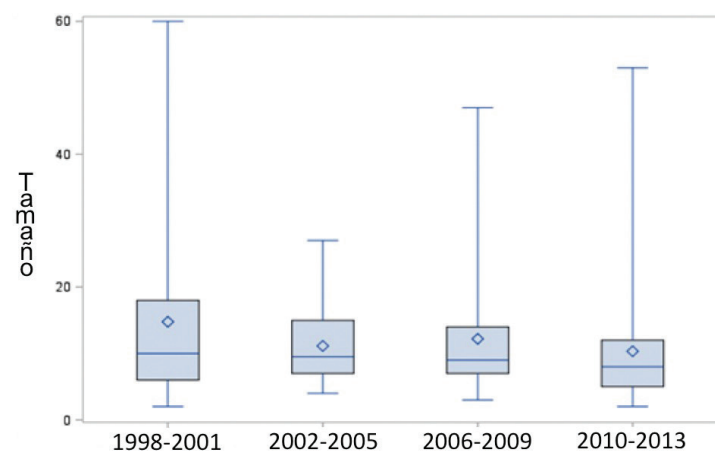


Figura 4.21. Tamaño de los MM extirpados sin sospecha en cada periodo. Progresivamente van siendo más pequeños ($P<0.02$).

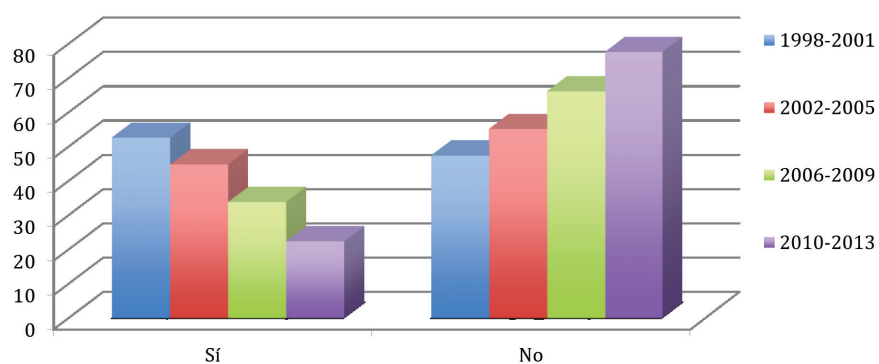


Figura 4.22. Comparación de la ulceración de los MM extirpados sin sospecha. Va disminuyendo el porcentaje de MM ulcerados ($P < 0.02$).

Tabla 4.7. Comparación de los melanomas extirpados sin sospecha según el ámbito de extirpación (N=303).

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	72	146	85	
PROPORCIÓN SIN SOSPECHA/TOTAL	72/318 (23%)	146/546 (27%)	85/287 (30%)	NS
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	49 (17) 50 (15-92)	56 (18) 59 (18-91)	63 (17) 66 (23-97)	P<0.0001
SEXO Hombres Mujeres	43 (59.72%) 29 (40.28%)	64 (43.84%) 82 (56.16%)	43 (50.59%) 42 (49.41%)	NS
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=72) 0.56 (1.28) 0 (0-7)	(N=145) 1.98 (3.74) 0.51 (0-20)	(N=84) 4.46 (4.99) 3.55 (0-26)	P<0.0001
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N=33) 1.21 (1.67) 0.54 (0.05-7)	(N=97) 2.96 (4.26) 0.83 (0.13-20)	(N=72) 5.21 (5.01) 4.50 (0.34-26)	P<0.0001
INT. BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm > 4 mm	39 (54.17%) 25 (34.72%) 3 (4.17%) 2 (2.78%) 3 (4.17%)	48 (33.10%) 56 (38.62%) 10 (6.90%) 7 (4.83%) 24 (16.55%)	12 (14.29%) 16 (19.05%) 8 (9.52%) 12 (14.29%) 36 (42.86%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	39 (54.93%) 14 (19.72%) 15 (21.13%) 1 (1.41%) 2 (2.82%)	48 (33.57%) 35 (24.48%) 30 (20.98%) 18 (12.59%) 12 (8.39%)	12 (14.46%) 9 (10.84%) 24 (28.92%) 23 (27.71%) 15 (18.07%)	P<0.0001
ULCERACIÓN Sí No	(N=33) 4 (12.12%) 29 (87.88%)	(N=93) 25 (26.88%) 68 (73.12%)	(N=70) 40 (57.14%) 30 (42.86%)	P<0.0001

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	7.30 (4.41) 6 (2-30)	11.04 (7.76) 9 (2-50)	16.59 (12.14) 12 (3-60)	P<0.0001
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	26 (37.68%) 38 (55.07%) 4 (5.80%) 1 (1.45%)	23 (16.91%) 72 (52.94%) 26 (19.12%) 15 (11.03%)	9 (10.98%) 24 (29.27%) 29 (35.37%) 20 (24.39%)	P<0.0001
LOCALIZACIÓN Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie	5 (6.94%) 3 (4.17%) 13 (18.06%) 22 (30.56%) 8 (11.11%) 20 (27.78%) 0 1 (1.39%)	14 (10.07%) 11 (7.91%) 19 (13.67%) 40 (28.78%) 23 (16.55%) 24 (17.27%) 1 (0.72%) 7 (5.04%)	19 (22.62%) 4 (4.76%) 8 (9.52%) 13 (15.48%) 15 (17.86%) 16 (19.05%) 2 (2.38%) 7 (8.33%)	Indeterminada
TIPO HISTOLÓGICO LM M in situ MsLM MES MM sobre nevus Cg MLA MN Otros	1 (1.39%) 37 (51.39%) 1 (1.39%) 24 (33.33%) 1 (1.39%) 1 (1.39%) 6 (8.33%) 1 (1.39%)	4 (2.74%) 44 (30.14%) 6 (4.11%) 54 (36.99%) 3 (2.05%) 4 (2.74%) 24 (16.44%) 7 (4.79%)	4 (4.76%) 8 (9.52%) 4 (4.76%) 24 (28.57%) 4 (4.76%) 8 (9.52%) 28 (33.33%) 4 (4.76%)	Indeterminada
DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXÉRESIS Melanocítica benigna NO melanocítica benigna NO melanocítica maligna Tumoración No disponible	63 (87.50%) 1 (1.39%) 5 (6.94%) 3 (4.17%) 0	97 (66.44%) 16 (10.96%) 30 (20.55%) 3 (2.05%) 0	23 (27.06%) 17 (20%) 8 (9.41%) 35 (41.18%) 2 (2.35%)	P<0.0001

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
EXT.LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGN. Sí No	(N=33) 1 (3.03%) 32 (96.97%)	(N=96) 7 (7.29%) 89 (92.71%)	(N=72) 7 (9.72%) 65 (90.28%)	NS
AFECCIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO Sí No	(N=33) 0 33 (100%)	(N=96) 0 96 (100%)	(N=72) 3 (4.17%) 69 (95.83%)	Indeterminada
BSGC Hechas -Positivas -Negativas	N=8 1 (12.50%) 7 (87.50%)	N=33 3 (9.09%) 30 (90.91%)	N=29 8 (27.59%) 21 (72.41%)	Indeterminada
ESTADIO AJCC 0 IA IB IIA IIB IIC III IV	39 (54.17%) 24 (33.33%) 4 (5.56%) 1(1.39%) 0 2 (2.78%) 2 (2.78%) 0	48 (34.04%) 51 (36.17%) 9 (6.38%) 3 (2.13%) 9 (6.38%) 10 (7.09%) 11 (7.80%) 0	12 (14.46%) 11 (13.25%) 10 (12.05%) 3 (3.61%) 15 (18.07%) 17 (20.48%) 12 (14.46%) 3 (3.61%)	Indeterminada
ADYUVANCIA Sí No	(N=33) 0 33 (100%)	(N=94) 13 (13.83%) 81 (86.17%)	(N=70) 15 (21.43%) 55 (78.57%)	P<0.002
TIPOS TTO. ADYUVANTE IFN dosis bajas IFN dosis altas Otros	0 0 0	1 (7.69%) 9 (69.23%) 3 (23.08%)	0 11 (73.33%) 4 (26.67%)	Indeterminada
EVOLUCIÓN Vivo sin extensión Vivo con extensión Fallecido por otra causa, sin extensión Fallecido por otra causa con extensión Fallecido por melanoma Fallecido sin saber la causa Perdido seguimiento	(N=33) 27 (81.82%) 0 2 (6.06%) 2 (6.06%) 1 (3.03%) 0 1 (3.03%)	(N=98) 67 (68.37%) 7 (7.14%) 2 (2.04%) 3 (3.06%) 10 (10.20%) 3 (3.06%) 6 (6.12%)	(N=73) 28 (38.36%) 7 (9.59%) 4 (5.48%) 0 26 (35.62%) 6 (8.22%) 2 (2.74%)	Indeterminada

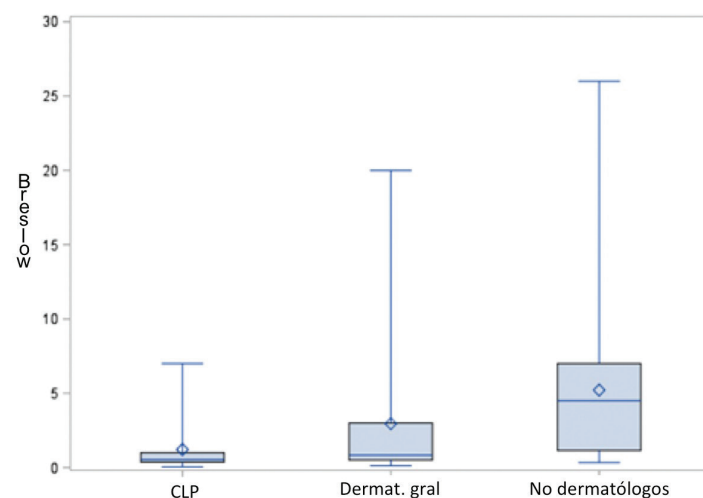


Figura 4.23. Los MM invasores extirpados sin sospecha en CLP son más finos ($P<0.0001$).

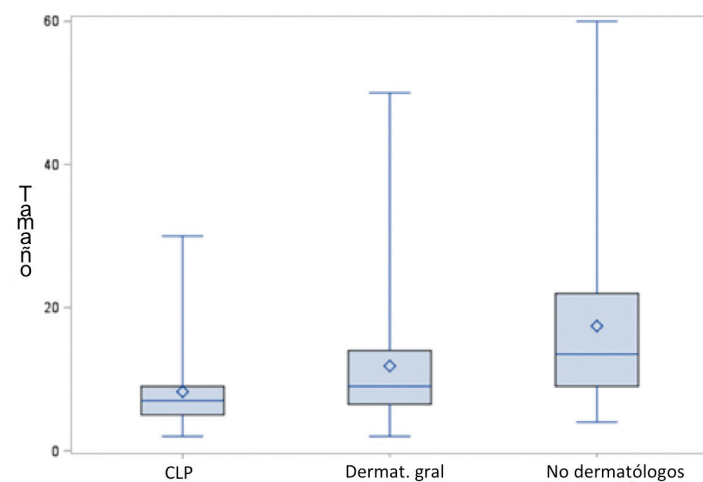


Figura 4.24. Los MM extirpados sin sospecha en CLP son más pequeños ($P<0.0001$).

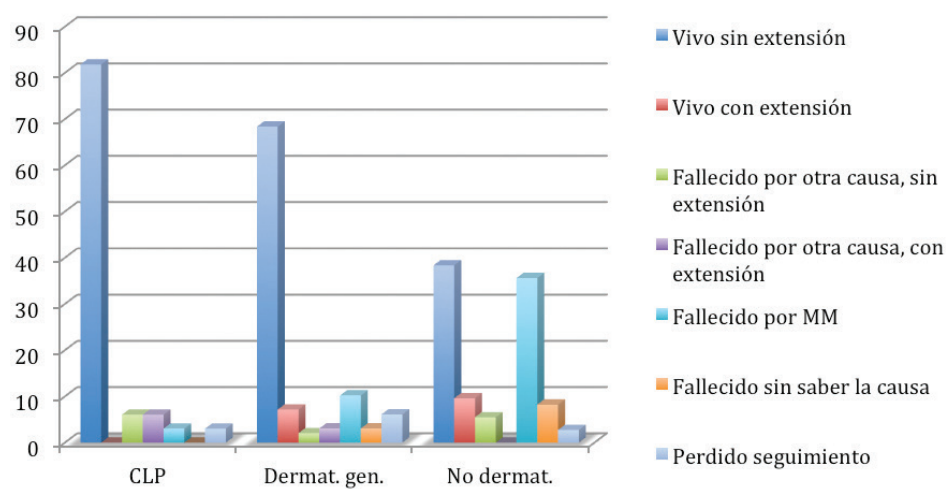


Figura 4.25. Se observa una mejor evolución de los pacientes diagnosticados sin sospecha en CLP (indeterminada).

Tabla 4.8. Comparación entre los melanomas detectados en la primera visita a clp y no sospechados en visita previa reciente a otros médicos y los melanomas diagnosticados en otros ámbitos no CLP (N=956).

<i>VARIABLES</i>	PRIMERA VISITA A CLP	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	123	833	
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	55 (18) 56 (15-88)	61 (17) 62 (14-101)	P<0.002
SEXO Hombres Mujeres	73 (59.35%) 50 (40.65%)	395 (47.42%) 438 (52.58%)	P<0.02
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=120) 0.62 (1.48) 0.30 (0-13)	(N=826) 1.86 (3.44) 0.60 (0-30)	P<0.0001
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N=69) 1.09 (1.83) 0.60 (0.05-13)	(N=612) 2.51 (3.79) 0.90 (0.10-30)	P<0.0001
INTERVALOS BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm > 4 mm	51 (42.50%) 55 (45.83%) 7 (5.83%) 4 (3.33%) 3 (2.50%)	214 (25.91%) 334 (40.44%) 103 (12.47%) 62 (7.51%) 113 (13.68%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	51 (42.50%) 31 (25.83%) 28 (23.33%) 7 (5.83%) 3 (2.50%)	214 (26%) 199 (24.18%) 212 (25.76%) 140 (17.01%) 58 (7.05%)	P<0.0001
ULCERACIÓN Sí No	(N=71) 6 (8.45%) 65 (91.55%)	(N=607) 174 (28.67%) 433 (71.33%)	P<0.0001

<i>VARIABLES</i>	PRIMERA VISITA A CLP	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	11.90 (8.72) 9 (2-55)	14.96 (10.46) 12 (2-80)	P<0.0001
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	18 (14.75%) 53 (43.44%) 38 (31.15%) 13 (10.66%)	61 (7.57%) 276 (34.24%) 319 (39.58%) 150 (18.61%)	P<0.01
LOCALIZACIÓN Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie • Auto-explorable • No auto-explorable	25 (20.33%) 6 (4.88%) 18 (14.63%) 42 (34.15%) 10 (8.13%) 17 (13.82%) 2 (1.63%) 3 (2.44%) 75 (60.98%) 48 (39.02%)	151 (18.41%) 29 (3.54%) 86 (10.49%) 238 (29.02%) 116 (14.15%) 143 (17.44%) 8 (0.98%) 49 (5.98%) 553 (67.44%) 267 (32.56%)	NS NS
TIPO HISTOLÓGICO LM M in situ MsLM MES MM sobre nevus Cg MLA MN Otros	21 (17.07%) 28 (22.76%) 2 (1.63%) 56 (45.53%) 3 (2.44%) 6 (4.88%) 4 (3.25%) 3 (2.44%)	70 (8.42%) 139 (16.73%) 54 (6.50%) 358 (43.08%) 35 (4.21%) 53 (6.38%) 102 (12.27%) 20 (2.41%)	P<0.001
EXT. LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO Sí No	(N=72) 2 (2.78%) 70 (97.22%)	(N=613) 22 (3.59%) 591 (96.41%)	Indeterminada

<i>VARIABLES</i>	PRIMERA VISITA A CLP	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGN.	(N=72)	(N=613)	
Sí	0	5 (0.82%)	Indeterminada
No	72 (100%)	608 (99.18%)	
BSGC			
Hechas	N= 25	N= 244	Indeterminada
-Positivas	2 (8%)	35 (14.34%)	
-Negativas	23 (92%)	209 (85.66%)	
ESTADIO AJCC			
0	51 (42.15%)	210 (25.64%)	P<0.0001
IA	48 (39.67%)	274 (33.46%)	
IB	11 (9.09%)	122 (14.90%)	
IIA	4 (3.31%)	43 (5.25%)	
IIB	2 (1.65%)	54 (6.59%)	
IIC	2 (1.65%)	59 (7.20%)	
III	3 (2.48%)	52 (6.35%)	
IV	0	5 (0.61%)	
ADYUVANCIA	(N=72)	(N=606)	
Sí	4 (5.56%)	62 (10.23%)	NS
No	68 (94.44%)	544 (89.77%)	
TIPOS TTO ADYUVANTE			
IFN dosis bajas	0	7 (11.29%)	Indeterminada
IFN dosis altas	4 (100%)	43 (69.35%)	
Otros	0	12 (19.35%)	
EVOLUCIÓN	(N=72)	(N=619)	
Vivo sin extensión	64 (88.88%)	402 (64.94%)	Indeterminada
Vivo con extensión	3 (4.17%)	35 (5.65%)	
Fallecido por otra causa, sin extensión	2 (2.78%)	38 (6.14%)	
Fallecido por otra causa con extensión	0	5 (0.81%)	
Fallecido por melanoma	3 (4.17%)	95 (15.35%)	
Fallecido sin saber la causa	0	25 (4.04%)	
Perdido seguimiento	0	19 (3.07%)	

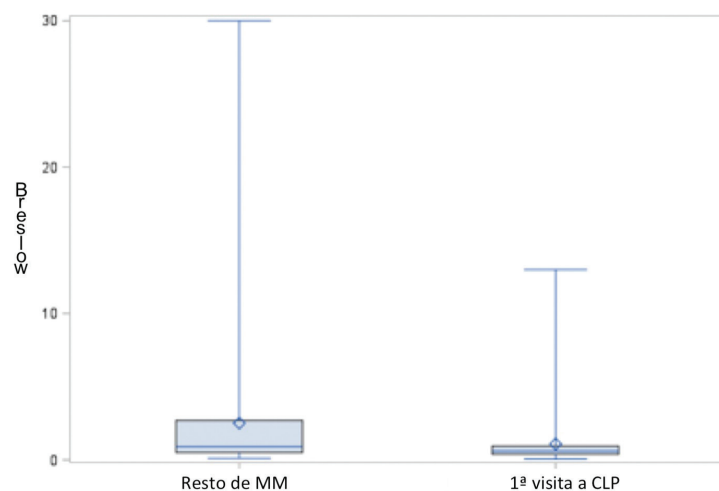


Figura 4.26. El índice de Breslow de los MM detectados en primera visita a CLP sin haber sido sospechados previamente son más finos que el resto ($P < 0.0001$).

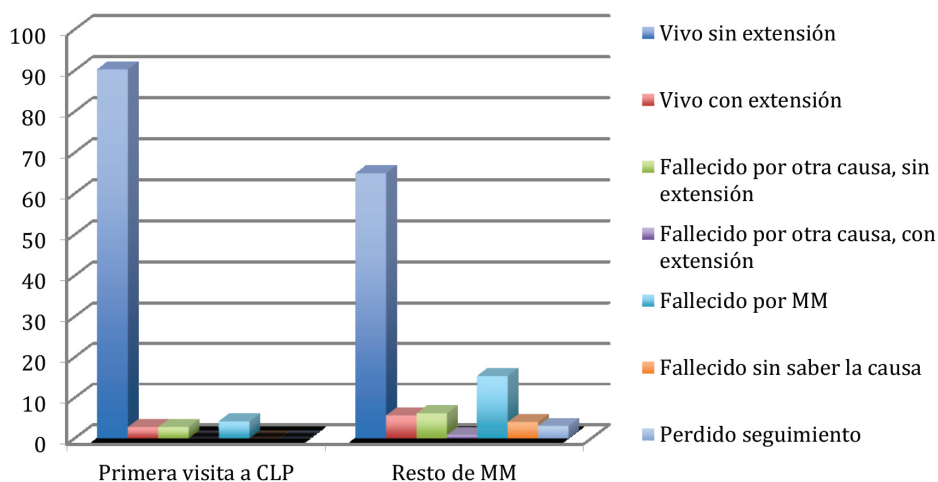


Figura 4.27. Hay un menor porcentaje de muertos por MM en el grupo de CLP (indeterminada).



Figura 4.28. A) Mujer de 47 años que consultó por lesión en brazo derecho siendo valorada como nevus atípico en MAP y en DG donde no se realizó dermatoscopia de la lesión. Se remitió a CLP para vigilancia, pero la dermatoscopia en la primera visita fue diagnóstica de MM y con el estudio histológico se estableció el diagnóstico de MES de 0.5 mm de espesor. B) Mujer de 56 años que se remitió desde MAP y posteriormente desde DG para vigilancia de nevus de apariencia congénita en región sacro-coxígea. En la primera visita a CLP, ya resultó altamente sospechosa de MM con la dermatoscopia y tras la extirpación se diagnosticó de MES de Breslow 1 mm. C) Varón de 56 años cuya lesión dorsal fue valorada por DG como confluencia de dos nevus y derivada para vigilancia a la CLP donde la dermatoscopia fue diagnóstica en la primera visita. Se trataba de un MES de 0.7 mm.



Figura 4.29. Mujer de 35 años con lesión facial de un año de evolución en crecimiento siendo valorada en MAP y DG como nevus “en crecimiento”. En primera consulta a CLP, la dermatoscopia fue sospechosa de MM y se extirpó con diagnóstico de MES de 0.6 mm.

Tabla 4.9. Comparación entre los melanomas detectados en CLP en pacientes de riesgo por múltiples nevus y el resto de melanomas de todos los periodos (N=1151).

<i>VARIABLES</i>	MM EN PACIENTES DE CLP CON MÚLTIPLES NEVUS	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	118	1033	
EDAD MEDIA (DS) Mediana (rango)	45 (15) 44 (15-80)	60 (17) 61 (14-101)	P<0.0001
SEXO Hombres Mujeres	74 (62.71%) 44 (37.29%)	503 (48.69%) 530 (51.31%)	P<0.01
BRESLOW MEDIO (incluye todos los MM) mm (DS) Mediana (rango)	(N=118) 0.37 (0.48) 0.33 (0-2.84)	(N=1023) 1.64 (3.20) 0.52 (0-30)	P<0.0001
BRESLOW MEDIO (en MM invasores) mm (DS) Mediana (rango)	(N= 69) 0.63 (0.48) 0.50 (0.05-2.84)	(N=720) 2.33 (3.59) 0.86 (0.10-30)	P<0.0001
INTERVALOS BRESLOW = 0 mm 0.01-1 mm 1.01-2mm 2.01-4 mm > 4 mm	49 (41.53%) 61 (51.69%) 6 (5.08%) 2 (1.69%) 0	303 (29.62%) 414 (40.47%) 115 (11.24%) 68 (6.65%) 123 (12.02%)	P<0.0001
CLARK I II III IV V	49 (41.53%) 39 (33.05%) 25 (21.19%) 5 (4.24%) 0	303 (29.74%) 243 (23.85%) 256 (25.12%) 154 (15.11%) 63 (6.18%)	P<0.0001
ULCERACIÓN Sí No	(N=69) 0 69 (100%)	(N=716) 189 (26.40%) 527 (73.60%)	P<0.0001

<i>VARIABLES</i>	MM EN PACIENTES DE CLP CON MÚLTIPLES NEVUS	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	7.24 (3.72) 6 (2-22)	14.36 (10.20) 12 (2-80)	P<0.0001
TAMAÑO <5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	40 (34.48%) 63 (54.31%) 12 (10.34%) 1 (0.86%)	95 (9.51%) 357 (35.74%) 375 (37.54%) 172 (17.22%)	P<0.0001
LOCALIZACIÓN Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie • Auto-explorable • No auto-explorable	8 (6.78%) 8 (6.78%) 16 (13.56%) 46 (38.98%) 14 (11.86%) 26 (22.03%) 0 0 64 (54.24%) 54 (45.76%)	192 (18.82%) 39 (3.82%) 113 (11.08%) 300 (29.41%) 132 (12.94%) 176 (17.25%) 11 (1.08%) 57 (5.59%) 681 (66.76%) 339 (33.24%)	P<0.0001 P<0.01
TIPO HISTOLÓGICO LM M in situ MsLM MES MM sobre nevus Cg MLA MN Otros	9 (7.63%) 40 (33.90%) 3 (2.54%) 60 (50.85%) 4 (3.39%) 0 2 (1.69%) 0	101 (9.80%) 192 (18.62%) 62 (6.01%) 439 (42.58%) 38 (3.69%) 64 (6.21%) 109 (10.57%) 26 (2.52%)	P<0.0001
EXT. LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGN. Sí No	(N=69) 0 69 (100%)	(N=722) 25 (3.46%) 697 (96.54%)	Indeterminada

<i>VARIABLES</i>	MM EN PACIENTES DE CLP CON MÚLTIPLES NEVUS	RESTO DE MM	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
AFECCIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGN.	(N=69)	(N=722)	
Sí	0	5 (0.69%)	Indeterminada
No	69 (100%)	717 (99.31%)	
BSGC			
Hechas	N=18	N=283	Indeterminada
-Positivas	1 (5.56%)	38 (13.43%)	
-Negativas	17 (94.44%)	245 (86.57%)	
ESTADIO AJCC			
0	49 (41.53%)	303 (29.82%)	
IA	57 (48.31%)	362 (35.63%)	
IB	9 (7.63%)	116 (11.42%)	
IIA	2 (1.69%)	48 (4.72%)	
IIB	0	57 (5.61%)	
IIC	0	68 (6.69%)	
III	1 (0.85%)	57 (5.61%)	
IV	0	5 (0.49%)	P<0.0001
ADYUVANCIA			
Sí	0	66 (9.23%)	P<0.001
No	69 (100%)	649 (90.77%)	
TIPOS TTO ADYUVANTE			
IFN dosis bajas	0	7 (10.61%)	
IFN dosis altas	0	47 (71.21%)	No procede
Otros	0	12 (18.18%)	
EVOLUCIÓN	(N=69)	(N=730)	
Vivo sin extensión	65 (94.20%)	486 (66.58%)	
Vivo con extensión	2 (2.90%)	37 (5.07%)	
Fallecido por otra causa, sin extensión	2 (2.90%)	48 (6.58%)	
Fallecido por otra causa con extensión	0	7 (0.96%)	Indeterminada
Fallecido por melanoma	0	102 (13.97%)	
Fallecido sin saber la causa	0	26 (3.56%)	
Perdido seguimiento	0	24 (3.29%)	

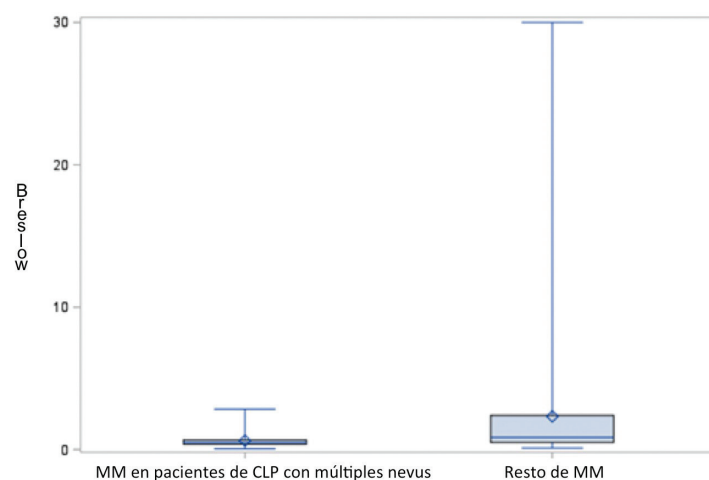


Figura 4.30. El espesor de Breslow de los MM invasores de los pacientes con múltiples nevus melanocíticos es mucho menor al del resto de MM ($P<0.0001$).

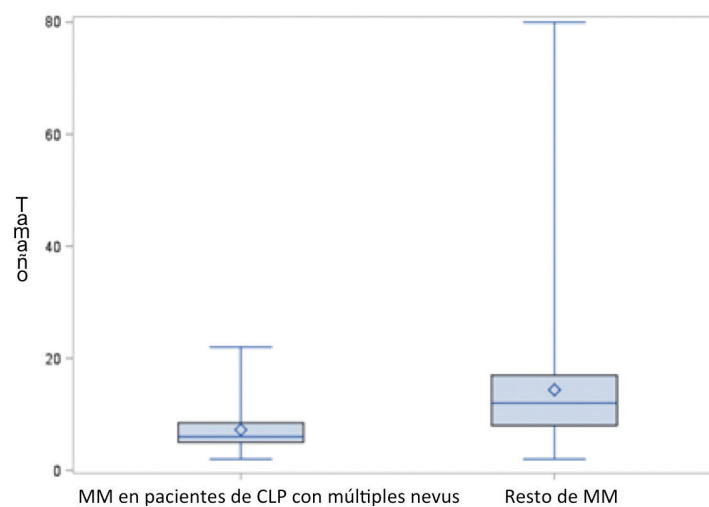


Figura 4.31. Los MM de los pacientes con múltiples nevus fueron más pequeños que el resto ($P<0.0001$).

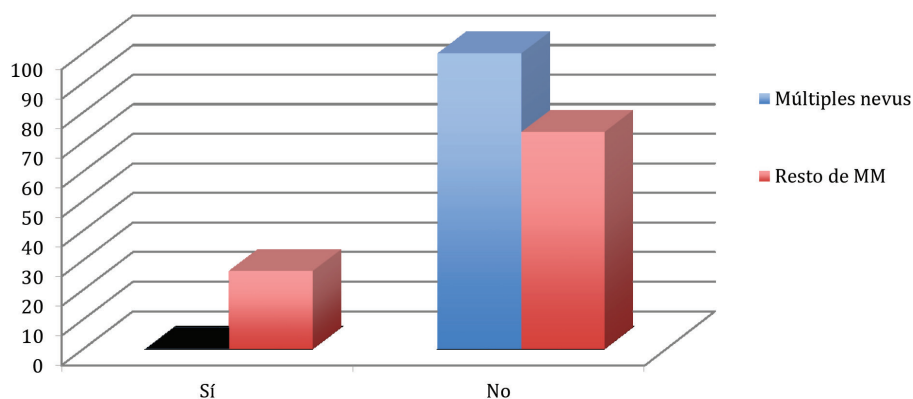


Figura 4.32. No hubo ningún MM ulcerado en el grupo de pacientes con múltiples nevus ($P<0.0001$).

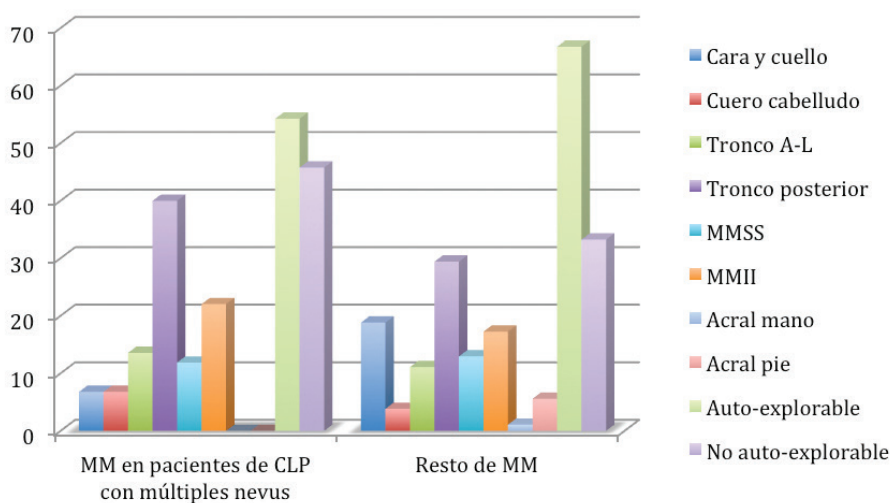


Figura 4.33. En el grupo de pacientes de múltiples nevus hay más MM en cuero cabelludo, tronco posterior y MMII. En el grupo de “resto de MM” hay mayor porcentaje de MM auto-explorables ($P<0.0001$).

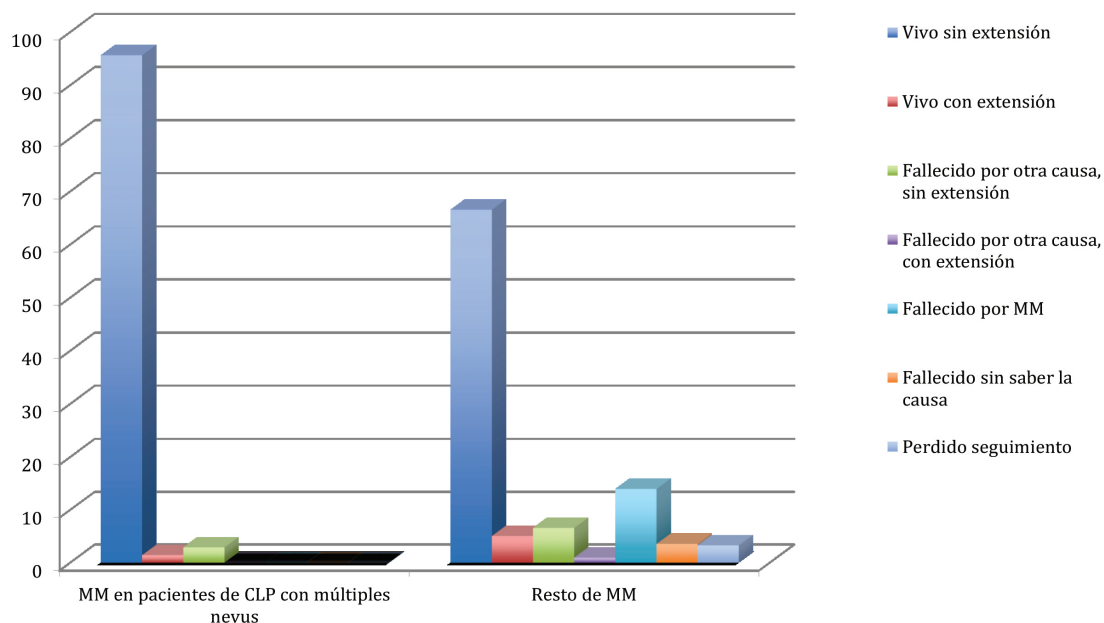


Figura 4.34. No hubo ningún fallecido en el grupo de múltiples nevus y un único caso de vivo con extensión (indeterminada).

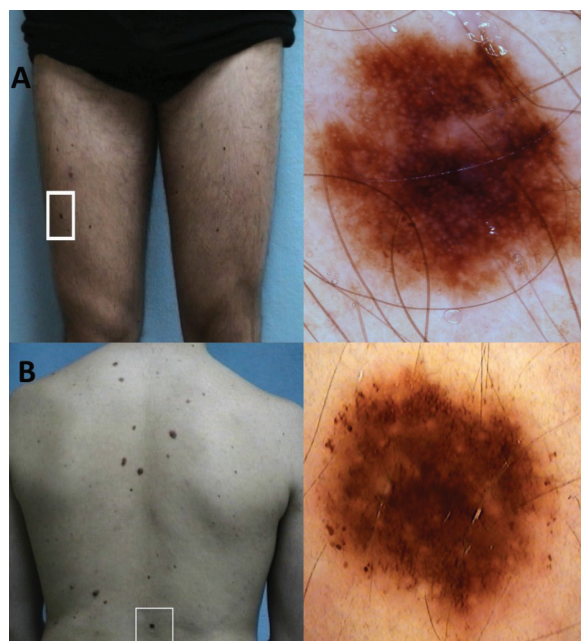


Figura 4.35. A) Varón de 37 años remitido desde DG a la CLP por múltiples nevus. En primera visita a esta unidad se detectó como sospechosa la lesión del muslo cuyo estudio histológico reveló un MM in situ. B) Varón de 30 años remitido a la CLP para seguimiento por presentar múltiples nevus. En la primera consulta destacó la dermatoscopia de la lesión lumbar con patrón globular periférico irregular y asimetría estructural en un eje. Se trataba de un MES de 0.05 mm de espesor.



Figura 4.36. Varón de 58 años en seguimiento en CLP por presentar múltiples nevus. Desarrolló una lesión nueva de apenas 4 mm que presentaba ligera asimetría estructural. El resultado histológico fue MIS.

Tabla 4.10. Características globales de los mm finos invasores (0.01 A 1 mm) en conjunto y comparación por sexos (N=475).

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM Nº PACIENTES	475 463	234 (49.26%) 223 (48.16%)	241 (50.74%) 240 (51.84%)	NS
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	54 (17) 54 (14-94)	53 (17) 54 (14-94)	55 (17) 54 (15-93)	NS
BRESLOW MEDIO mm (DS) Mediana (rango)	0.55 (0.22) 0.50 (0.05-1)	0.56 (0.22) 0.51 (0.05-1)	0.53 (0.22) 0.50 (0.10-1)	NS
CLARK I II III IV V	0 276 (58.11%) 170 (35.79%) 29 (6.11%) 0	0 129 (55.13%) 86 (36.75%) 19 (8.12%) 0	0 147 (61%) 84 (34.85%) 10 (4.15%) 0	NS
ULCERACIÓN Sí No	22 (4.68%) 448 (95.32%)	10 (4.27%) 224 (95.73%)	12 (5.08%) 224 (94.92%)	NS
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	11.60 (7.88) 10 (2-70)	11.91 (8.23) 10 (2-70)	11.31 (7.55) 10 (2-55)	NS
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	69 (14.94%) 198 (42.86%) 148 (32.03%) 47 (10.17%)	33 (14.60%) 95 (42.04%) 73 (32.30%) 25 (11.06%)	36 (15.25%) 103 (43.64%) 75 (31.78%) 22 (9.32%)	NS

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
LOCALIZACIÓN				
Cara y cuello	49 (10.43%)	23 (9.87%)	26 (10.97%)	Indeterminada
Cuero cabelludo	11 (2.34%)	11 (4.72%)	0	
Tronco A-L	62 (13.19%)	32 (13.73%)	30 (12.66%)	
Tronco posterior	180 (38.30%)	112 (48.07%)	68 (28.69%)	
MMSS	71 (15.11%)	31 (13.30%)	40 (16.88%)	
MMII	87 (18.51%)	23 (9.87%)	64 (27%)	
Acral mano	3 (0.64%)	0	3 (1.27%)	
Acral pie	7 (1.49%)	1 (0.43%)	6 (2.53%)	
• Auto-explorable	279 (59.36%)	110 (47.21%)	169 (71.31%)	
• No auto-explorable	191 (40.64%)	123 (52.79%)	68 (28.69%)	P<0.0001
TIPO HISTOLÓGICO				
LM	0	0	0	Indeterminada
M in situ	0	0	0	
MsLM	38 (8.02%)	21 (8.97%)	17 (7.08%)	
MES	384 (81.01%)	197 (84.19%)	187 (77.92%)	
MM sobre nevus Cg	29 (6.12%)	11 (4.70%)	18 (7.50%)	
MLA	12 (2.53%)	1 (0.43%)	11 (4.58%)	
MN	6 (1.27%)	2 (0.85%)	4 (1.67%)	
Otros	5 (1.05%)	2 (0.85%)	3 (1.25%)	
EXT. LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO				
Sí	2 (0.42%)	2 (0.86%)	0	Indeterminada
No	471 (99.58%)	231 (99.14%)	238 (100%)	
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO				
Sí	0	0	0	No hay posibilidad de análisis
No	471 (100%)	233 (100%)	238 (100%)	

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
BSGC Hechas -Positivas -Negativas	N=107 5 (4.67%) 102 (95.33%)	N=52 4 (7.69%) 48 (92.31%)	N=55 1 (1.82%) 54 (98.18%)	Indeterminada
ESTADIO AJCC 0 IA IB IIA IIB IIC III IV	0 418 (88.75%) 46 (9.77%) 0 0 0 7 (1.49%) 0	0 202 (86.32%) 26 (11.11%) 0 0 0 6 (2.56%) 0	0 216 (91.14%) 20 (8.44%) 0 0 0 1 (0.42%) 0	Indeterminada
ADYUVANCIA Sí No	2 (0.43%) 468 (99.57%)	1 (0.43%) 232 (99.57%)	1 (0.42%) 236 (99.58%)	Indeterminada
TIPOS TRATAMIENTO ADYUV. IFN dosis bajas IFN dosis altas Otros	0 2 (100%) 0	0 1 (100%) 0	0 1 (100%) 0	No procede
EVOLUCIÓN Vivo sin extensión Vivo con extensión Fallecido por otra causa, sin extensión Fallecido por otra causa con extensión Fallecido por melanoma Fallecido sin saber la causa Perdido seguimiento	410 (86.31%) 9 (1.90%) 36 (7.56%) 0 5 (1.05%) 3 (0.63%) 12 (2.53%)	197 (84.19%) 5 (2.14%) 23 (9.83%) 0 3 (1.28%) 1 (0.43%) 5 (2.14%)	213 (88.38%) 4 (1.66%) 13 (5.39%) 0 2 (0.83%) 2 (0.83%) 7 (2.90%)	Indeterminada

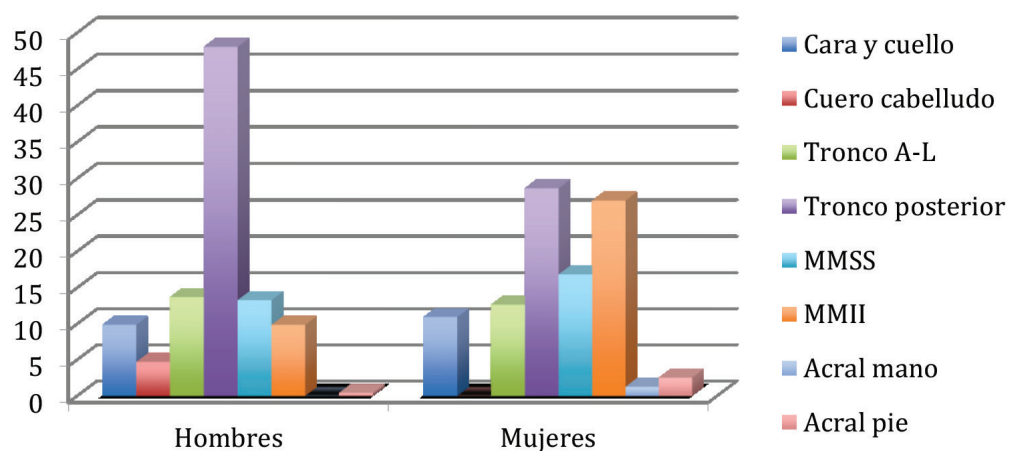


Figura 4.37. Localización de los MM finos invasores según sexo. En los varones predomina el tronco posterior y en las mujeres los MMII y zonas acrales (indeterminada).

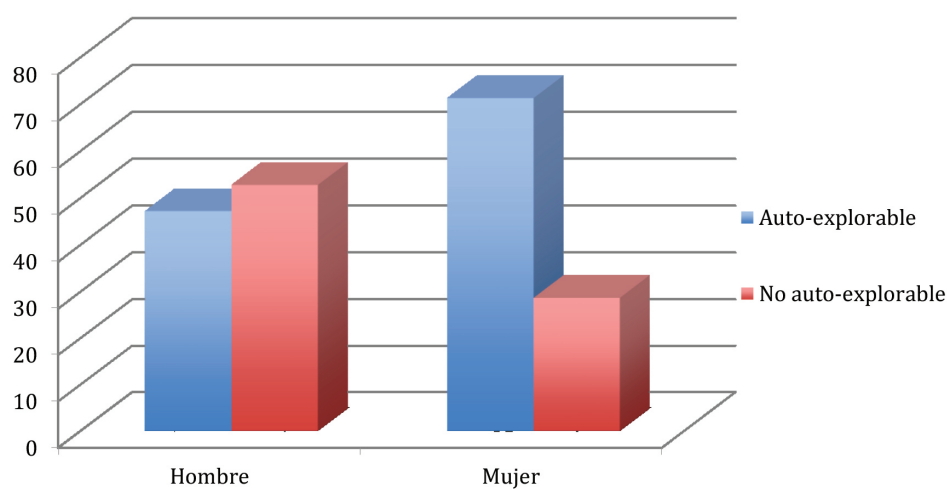


Figura 4.38. En las mujeres se detectan más MM en zonas auto-explorables ($P < 0.0001$).

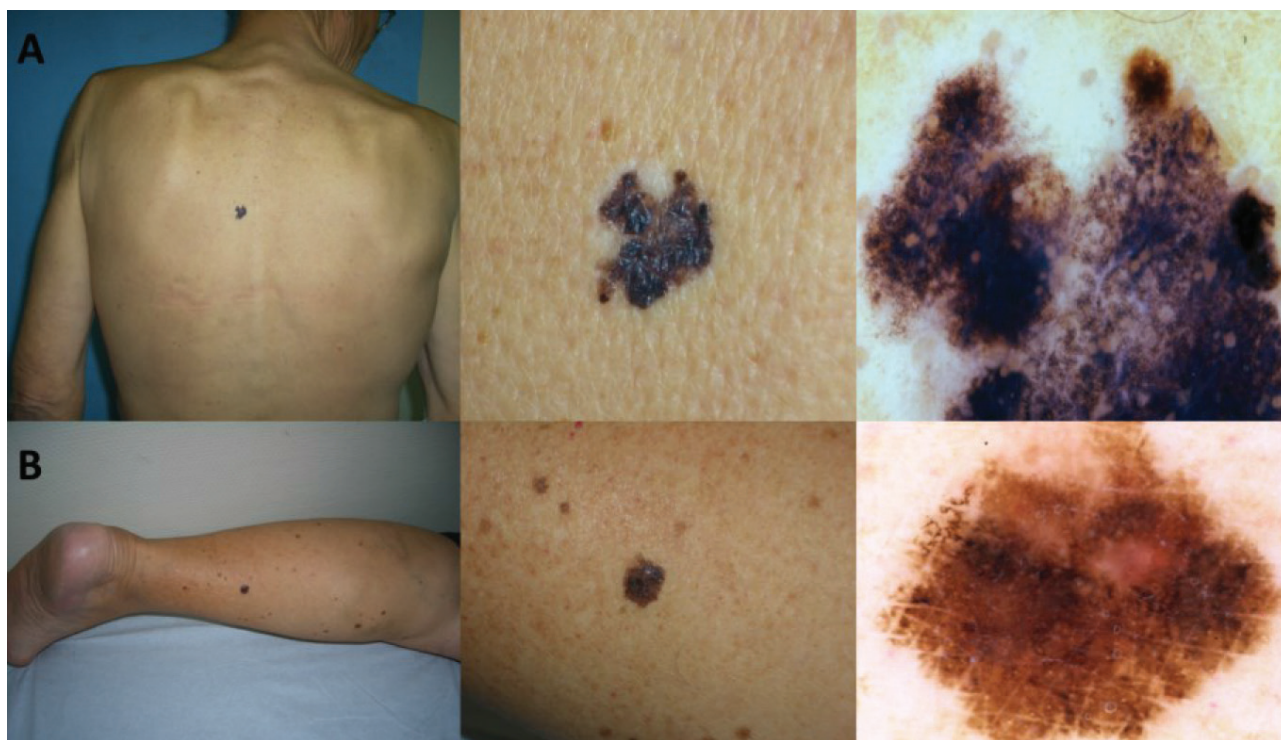


Figura 4.39. A). Varón de 68 años con MES en la espalda de 0.21 mm, con extensa regresión. B) Mujer de 60 años con MES de espesor 0.4 mm en la pierna izda.

Tabla 4.11. Características de los mm finos invasores (0.01 A 1 mm) según el ámbito de diagnóstico (N=475).

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM % del total de MM con Br>0	141 80%	223 60%	111 47%	P< 0.0001
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	49 (17) 47 (15-93)	55 (17) 57 (14-94)	58 (17) 57 (26-92)	P< 0.0001
SEXO Hombres Mujeres	82 (58.16%) 59 (41.84%)	101 (45.29%) 122 (54.71%)	51 (45.95%) 60 (54.05%)	P<0.05
BRESLOW MEDIO mm (DS) Mediana (rango)	0.52 (0.22) 0.50 (0.05-1)	0.54 (0.23) 0.51 (0.10-1)	0.57 (0.22) 0.55 (0.13-1)	NS
CLARK I II III IV V	0 82 (58.16%) 50 (35.46%) 9 (6.38%) 0	0 134 (60.09%) 78 (34.98%) 11 (4.93%) 0	0 60 (54.05%) 42 (37.84%) 9 (8.11%) 0	NS
ULCERACIÓN Sí No	2 (1.43%) 138 (98.57%)	13 (5.91%) 207 (94.09%)	7 (6.36%) 103 (93.64%)	P=0.05
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	9.37 (6.89) 7 (2-52)	12.18 (8.33) 10 (2-70)	13.19 (7.59) 12 (2-42)	P< 0.0001
TAMAÑO <0= 5 mm 5.01-10 mm 10.01-20 mm >20 mm	34 (25.19%) 67 (49.63%) 27 (20%) 7 (5.19%)	23 (10.65%) 96 (44.44%) 72 (33.33%) 25 (11.57%)	12 (10.81%) 35 (31.53%) 49 (44.14%) 15 (13.51%)	P< 0.0001

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
LOCALIZACIÓN				
Cara y cuello	11 (7.80%)	28 (12.79%)	10 (9.09%)	Indeterminada
Cuero cabelludo	3 (2.13%)	6 (2.74%)	2 (1.82%)	
Tronco A-L	24 (17.02%)	30 (13.70%)	8 (7.27%)	
Tronco posterior	60 (42.55%)	74 (33.79%)	46 (41.82%)	
MMSS	16 (11.35%)	33 (15.07%)	22 (20%)	
MMII	25 (17.73%)	43 (19.63%)	19 (17.27%)	
Acral mano	1 (0.71%)	2 (0.91%)	0	
Acral pie	1 (0.71%)	3 (1.37%)	3 (2.73%)	
• Auto-explorable	78 (55.32%)	139 (63.47%)	62 (56.36%)	
• No auto-explorable	63 (44.68%)	80 (36.53%)	48 (43.64%)	NS
TIPO HISTOLÓGICO				
LM	0	0	0	Indeterminada
M in situ	0	0	0	
MsLM	7 (4.96%)	24 (10.76%)	7 (6.36%)	
MES	123 (87.23%)	171 (76.68%)	90 (81.82%)	
MM sobre nevus Cg	6 (4.26%)	15 (6.73%)	8 (7.27%)	
MLA	2 (1.42%)	6 (2.69%)	4 (3.64%)	
MN	1 (0.71%)	4 (1.79%)	1 (0.91%)	
Otros	2 (1.42%)	3 (1.35%)	0	
EXTENSIÓN LOCORREGIONAL CLÍNICA AL DIAGN.				
Sí	1 (0.72%)	1 (0.45%)	0	Indeterminada
No	138 (99.28%)	221 (99.55%)	110 (100%)	
AFECTACIÓN CLÍNICA SISTÉMICA AL DIAGNÓSTICO				
Sí	0	0	0	No hay posibilidad de análisis
No	139 (100%)	222 (100%)	110 (100%)	
BSGC				
Hecha	N=25	N=51	N=31	Indeterminada
-Positivas	1 (4%)	1 (1.96%)	3 (9.68%)	
-Negativas	24 (96%)	50 (98.04%)	28 (90.32%)	

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
ESTADIO AJCC				
0	0	0	0	Indeterminada
IA	128 (91.43%)	197 (89.14%)	93 (84.55%)	
IB	10 (7.14%)	22 (9.95%)	14 (12.73%)	
IIA	0	0	0	
IIB	0	0	0	
IIC	0	0	0	
III	2 (1.43%)	2 (0.90%)	3 (2.73%)	
IV	0	0	0	
ADYUVANCIA				
Sí	1 (0.72%)	0	1 (0.92%)	Indeterminada
No	138 (99.28%)	222 (100%)	108 (99.08%)	
TIPOS TTO ADYUVANTE				
IFN dosis bajas	0	0	0	No procede
IFN dosis altas	1 (100%)	0	1 (100%)	
Otros	0	0	0	
EVOLUCIÓN				
Vivo sin extensión	122 (86.52%)	197 (88.34%)	91 (81.98%)	Indeterminada
Vivo con extensión	3 (2.12%)	1 (0.45%)	5 (4.50%)	
Fallecido por otra causa, sin extensión	11 (7.80%)	14 (6.28%)	11 (9.91%)	
Fallecido por otra causa con extensión	0	0	0	
Fallecido por melanoma	0	3 (1.35%)	2 (1.80%)	
Fallecido sin saber la causa	0	2 (0.90%)	1 (0.90%)	
Perdido seguimiento	5 (3.55%)	6 (2.69%)	1 (0.90%)	

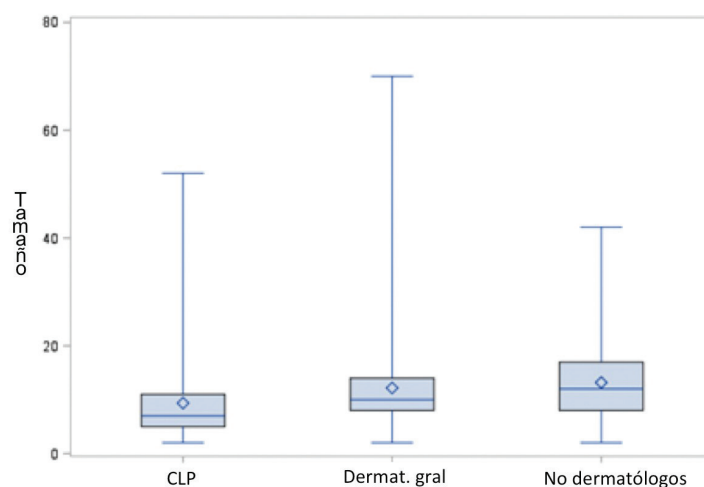


Figura 4.40. En CLP los MM finos son más pequeños ($P<0.0001$).

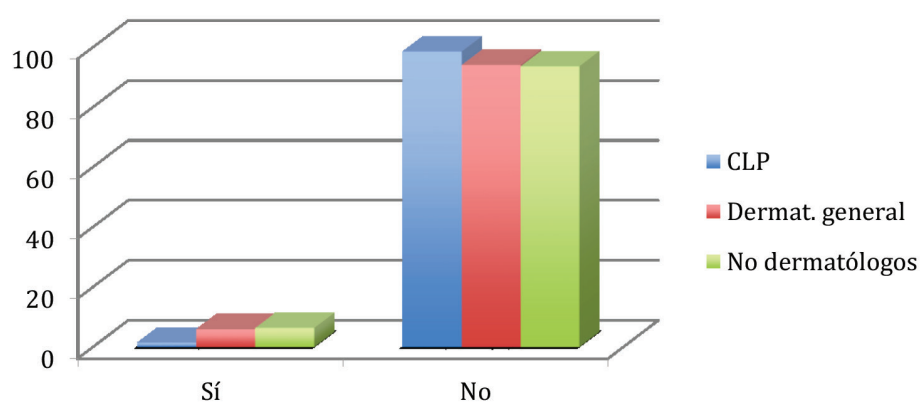


Figura 4.41. En CLP hay menor porcentaje de MM finos ulcerados ($P=0.05$).

Tabla 4.12. Características globales de los mm no invasores en conjunto y comparación por sexos (N=352).

<i>VARIABLES</i>	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	352	165 (46.88%)	187 (53.12%)	NS
Nº PACIENTES	336	153 (45.54%)	183 (54.46%)	
EDAD MEDIA (DS)	60 (16)	61 (15)	59 (16)	NS
Mediana (Rango)	61 (15-94)	62 (28-94)	60 (15-92)	
INTERVALOS EDAD				NS
<40	48 (13.64%)	23 (13.94%)	25 (13.37%)	
40-60	117 (33.24%)	47 (28.48%)	70 (37.43%)	
>60	187 (53.13%)	95 (57.58%)	92 (49.20%)	
TAMAÑO MEDIO				NS
mm (DS)	11.63 (8.89)	10.91 (6.92)	12.27 (10.30)	
mediana (rango)	9 (2-80)	9 (3-55)	9 (2-80)	
TAMAÑO				NS
<0= 5 mm	56 (16.42%)	22 (13.75%)	34 (18.78%)	
5.01-10 mm	151 (44.28%)	76 (47.50%)	75 (41.44%)	
10.01-20 mm	98 (28.74%)	48 (30%)	50 (27.62%)	
>20 mm	36 (10.56%)	14 (8.75%)	22 (12.15%)	
LOCALIZACIÓN				P< 0.0001
Cara y cuello	101 (29.02%)	50 (30.49%)	51 (27.72%)	
Cuero cabelludo	17 (4.89%)	15 (9.15%)	2 (1.09%)	
Tronco A-L	35 (10.06%)	21 (12.80%)	14 (7.61%)	
Tronco posterior	86 (24.71%)	47 (28.66%)	39 (21.20%)	
MMSS	38 (10.92%)	14 (8.54%)	24 (13.04%)	
MMII	58 (16.67%)	13 (7.93%)	45 (24.46%)	
Acral mano	1 (0.29%)	0	1 (0.54%)	
Acral pie	12 (3.45%)	4 (2.44%)	8 (4.35%)	
TIPO HISTOLÓGICO				NS
LM	109 (30.97%)	59 (35.76%)	50 (26.74%)	
M in situ	243 (69.03%)	106 (64.24%)	137 (73.26%)	

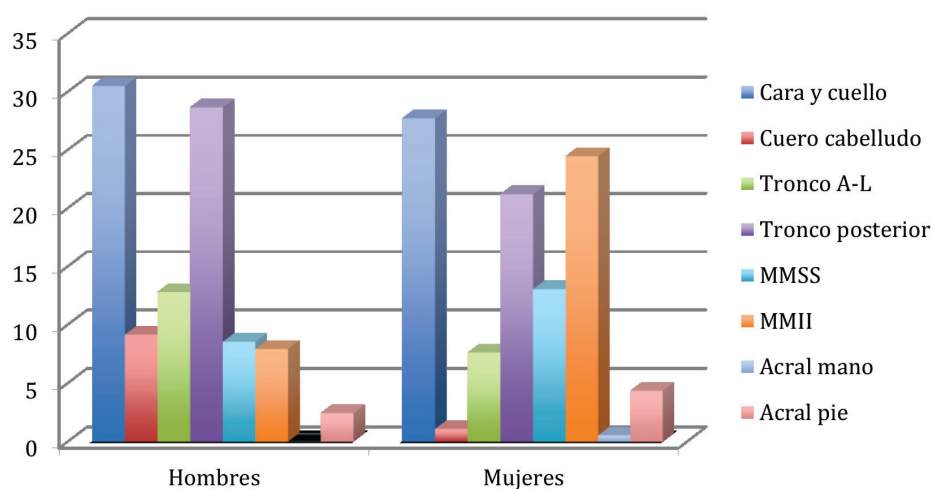


Figura 4.42. En los varones hay una mayor proporción de MM no invasores en el cuero cabelludo y tronco posterior mientras que en las mujeres predominan los MMII ($P < 0.0001$).

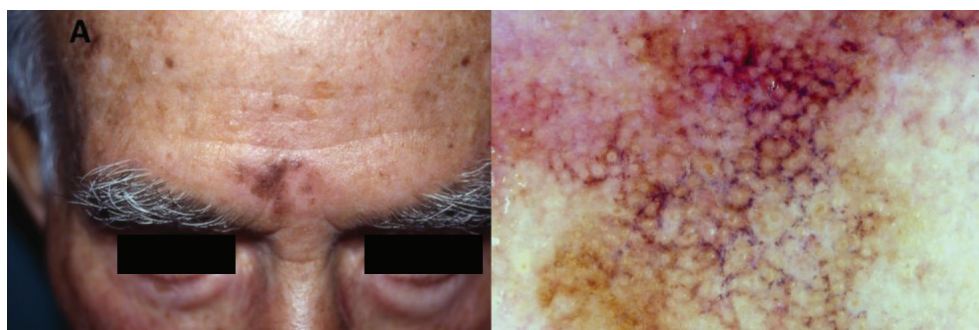


Figura 4.43. Varón de unos 70 años con LM en la frente.



Figura 4.44. Mujer de 34 años con MM in situ en la cara lateral de la pierna izquierda.

Tabla 4.13. Características de los mm no invasores según el ámbito de diagnóstico (N=352).

<i>VARIABLES</i>	CLP	DERMATOL. GENERAL	NO DERMATOL.	SIGNIFICAC. ESTADÍSTICA
NÚMERO MM	138 (44% del total de MM CLP)	166 (31% del total de MM DG)	48 (17% del total de MM No Dermat.)	P<0.0001
EDAD MEDIA (DS) Mediana (Rango)	56 (16) 59 (15-93)	62 (15) 63 (27-94)	64 (15) 65 (23-92)	P<0.01
INTERVALOS EDAD				NS
<40	26 (18.84%)	18 (10.84%)	4 (8.33%)	
40-60	48 (34.78%)	56 (33.73%)	13 (27.08%)	
>60	64 (46.38%)	92 (55.42%)	31 (64.58%)	
SEXO				P<0.01
Hombres	80 (57.97%)	68 (40.96%)	17 (35.42%)	
Mujeres	58 (42.03%)	98 (59.04%)	31 (64.58%)	
TAMAÑO MEDIO mm (DS) mediana (rango)	9.32 (7.27) 7 (2-55)	12.10 (6.90) 10 (3-40)	16.65 (14.82) 12.50 (3-80)	P<0.0001
TAMAÑO				P<0.0001
<0= 5 mm	38 (27.94%)	15 (9.55%)	3 (6.25%)	
5.01-10 mm	64 (47.06%)	69 (43.95%)	18 (37.50%)	
10.01-20 mm	25 (18.38%)	56 (35.67%)	17 (35.42%)	
>20 mm	9 (6.62%)	17 (10.83%)	10 (20.83%)	
LOCALIZACIÓN				Indeterminada
Cara y cuello	33 (23.91%)	51 (31.48%)	17 (35.42%)	
Cuero cabelludo	13 (9.42%)	3 (1.85%)	1 (2.08%)	
Tronco A-L	15 (10.87%)	16 (9.88%)	4 (8.33%)	
Tronco posterior	34 (24.64%)	43 (26.54%)	9 (18.75%)	
MMSS	10 (7.25%)	19 (11.73%)	9 (18.75%)	
MMII	27 (19.57%)	23 (14.20%)	8 (16.67%)	
Acral mano	1 (0.72%)	0	0	
Acral pie	5 (3.62%)	7 (4.32%)	0	
• Auto-explorable	91 (65.94%)	116 (71.60%)	38 (79.17%)	NS
• No auto-explorable	47 (34.06%)	46 (28.40%)	10 (20.83%)	

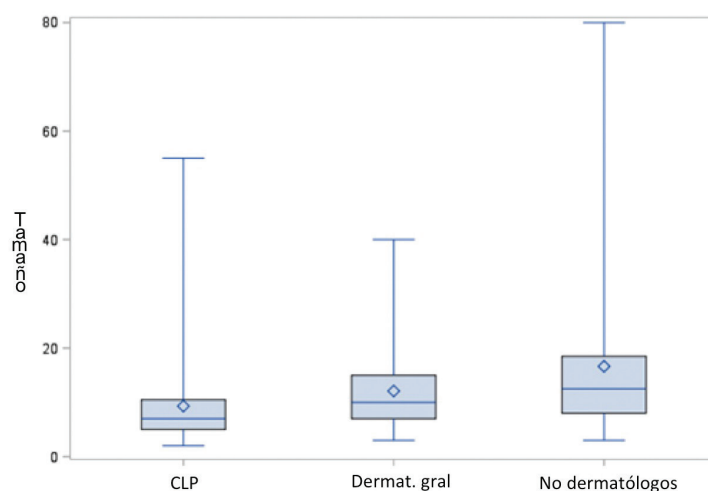


Figura 4.45. Los MM in situ en CLP son más pequeños ($P < 0.0001$).

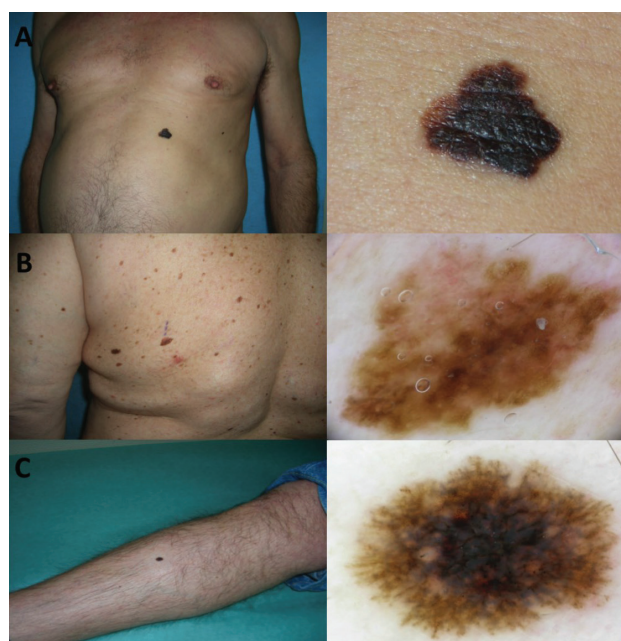


Figura 4.46. A) Varón de 53 años con MM in situ de tamaño considerable en el abdomen cuyo diagnóstico se sospechó por MAP. Consideramos que la clínica es suficientemente demostrativa para el diagnóstico. B) Varón de 65 años con MM in situ localizado en zona dorso-lumbar izquierda y de tamaño intermedio que fue sospechado por DG. C) MM in situ en la pierna de un varón de 35 años de pequeño tamaño diagnosticado en la CLP (en la dermatoscopia destaca un retículo atípico mal definido, pigmentación tenue grisácea y proyecciones lineales sutiles focales).

4.10. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

Para realizar el análisis de la supervivencia se seleccionaron los 799 MM invasores de la muestra.

4.10.1. Supervivencia global.

A continuación se describen las tasas de supervivencia a 5 y 10 años para la muestra general de los MM invasores y en función del ámbito, del periodo temporal y del estadio al diagnóstico según la clasificación propuesta en la 6ª edición AJCC (se han unificado las subcategorías IIIA, IIIB y IIIC).

Para estimar las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años, sólo se incluyeron los MM invasores que alcanzaron este periodo de seguimiento, por ello, en aquellas casillas de las tablas de seguimiento a 10 años en las que no se alcanzó dicho plazo temporal, el dato no se ha recogido y dicha casilla aparece en blanco.

- Supervivencia global para la muestra general de melanomas invasores.

En la tabla 4.14 se recogen las tasas de supervivencia del grupo de MM invasores.

Tabla 4.14. Tasa de supervivencia a los 5 y 10 años para la muestra general de MM invasores.

	60 MESES	120 MESES
Muestra general	87.07 (IC al 95%: 84.10%-89.52%)	80.49 (IC al 95%: 76.30%- 84.01%)

- Supervivencia global en función del estadio al diagnóstico.

En la tabla 4.15 se recogen las tasas de supervivencia de los diferentes estadios.

Tabla 4.15. Tasa de supervivencia a los 5 y 10 años para los MM invasores según los diferentes estadios al diagnóstico.

ESTADIO AJCC, 6ª ed.	60 MESES	120 MESES
Estadio I	98.50 (IC al 95%: 96.66%-99.33%)	95.51 (IC al 95%: 91.48%-97.66%)
Estadio II	66.27 (IC al 95%: 57.62%-73.56%)	53.62 (IC al 95%: 43.82%-62.44%)
Estadio III	53.06 (IC al 95%: 37.35%-66.51%)	41.43 (IC al 95%: 24.79%-57.31%)
Estadio IV	0	0

- Supervivencia global en función del periodo de diagnóstico.

En la tabla 4.16 se detallan las tasas de supervivencia de los diferentes periodos.

Tabla 4.16. Tasa de supervivencia a los 5 y 10 años para los MM invasores según los diferentes periodos de diagnóstico.

PERIODOS	60 MESES	120 MESES
Periodo 1 (1998-2001)	83.05 (IC al 95%: 75.17%-88.62%)	75.91 (IC al 95%: 67.17%-82.63%)
Periodo 2 (2002-2005)	89.03 (IC al 95%: 82.16%-93.36%)	82.88 (IC al 95%: 74.92%-88.51%)
Periodo 3 (2006-2009)	87.55 (IC al 95%: 82.36%-91.29%)	
Periodo 4 (2010-2013)	89.36 (estimada como máximo 59 meses) (IC al 95%: 82.92, 93.46%)	

- Supervivencia global en función del ámbito de diagnóstico.

En la tabla 4.17 se describen las tasas de supervivencia de los diferentes ámbitos.

Tabla 4.17. Tasa de supervivencia a los 5 y 10 años para los MM invasores según el ámbito de diagnóstico.

ÁMBITO DE DIAGN.	60 MESES	120 MESES
No dermatología	79.47 (IC al 95%: 72.89%-84.62%)	70.55 (IC al 95%: 60.66%- 78.39%)
Dermatología general	88.28 (IC al 95%: 83.90%-91.15%)	79.69 (IC al 95%: 73.29%- 84.71%)
CLP	95.45 (IC al 95%: 90.10%-97.94%)	95.45 (IC al 95%: 90.10%- 97.94%)

4.10.2. Análisis univariante de la supervivencia.

Se ha realizado un análisis univariante en el que sólo se tienen en cuenta de manera individual las variables analizadas. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, índice de Breslow, nivel de Clark, ulceración, tamaño, localización, tipo histológico, estadio AJCC, periodos y ámbitos de diagnóstico. El objetivo de este análisis fue determinar la influencia de dichas variables en la supervivencia de los pacientes mediante el método de Kaplan Meier.

Como se puede ver en la tabla 4.18, las variables que han resultado significativas dentro del estudio univariante son la edad, el espesor del tumor, tamaño, el estadio al diagnóstico, la ulceración, el índice de Clark, el tipo histológico y el ámbito diagnóstico. No parecen tener influencia en el pronóstico el sexo, la localización ni el periodo en el que se hizo el diagnóstico.

Tabla 4.18. Análisis univariante de la supervivencia en función de diferentes variables con su significación estadística e interpretación en cada caso.

VARIABLE	P-VALOR	INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO
Edad	<0.02	Diferencias entre los mayores de 60 años y el resto, con mejor supervivencia en los jóvenes.
Sexo	0.23	NS
Índice de Breslow	<0.0001	Diferencias en todos los intervalos. A menor espesor, mejor supervivencia.
Nivel de Clark	<0.0001	Diferencias entre todos los niveles de Clark salvo entre el IV y el V, con mejor supervivencia cuanto menor es el nivel de Clark.
Ulceración	<0.0001	Peor supervivencia en caso de tumor ulcerado.
Tamaño	0.0002	Hay diferencias entre casi todos los intervalos de tamaño. Peor supervivencia cuanto mayor el tamaño de la lesión.
Localización	0.25	NS
Tipo histológico	<0.0001	Hay diferencias sólo entre algunos tipos. Peor supervivencia si MLA o MN.
Estadio AJCC	<0.0001	Diferencias en todos los estadios. Peor supervivencia cuanto mayor es el estadio.
Periodos	0.43	NS
Ámbito	<0.001	Diferencias entre MG y ambas categorías de dermatología con mejor supervivencia en el ámbito dermatológico.

Se describen a continuación algunas de las curvas de supervivencia (figuras 4.47, 4.48, 4.49, 4.50 y 4.51) obtenidas mediante el método de Kaplan-Meier y comparadas con el test Log-Rank dentro del estudio univariante:

- **Índice de Breslow:** se observa cómo disminuye la supervivencia con el aumento del espesor del tumor ($p<0.0001$, test Chi-cuadrado) (figura 4.47).

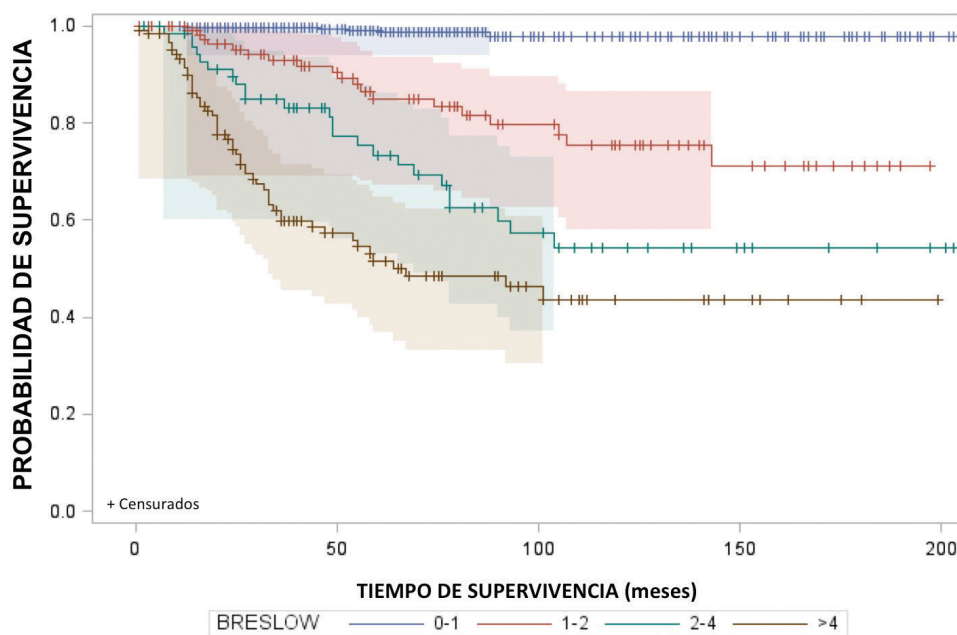


Figura 4.47. Curva de supervivencia en función de los intervalos de Breslow.

- **Ulceración:** se observa la relación directa entre los tumores ulcerados y la disminución en la supervivencia ($p < 0.0001$, test Chi-cuadrado) (figura 4.48).

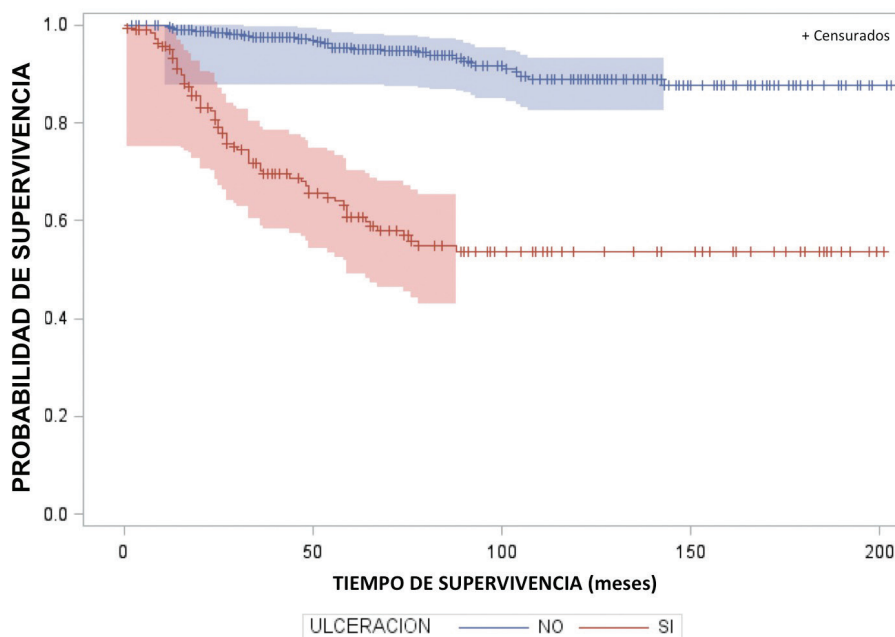


Figura 4.48. Curva de supervivencia en función de la ulceración.

- **Estadio AJCC al diagnóstico:** a mayor estadio, mayor caída en la supervivencia. ($p < 0.0001$, test Chi-cuadrado) (figura 4.49).

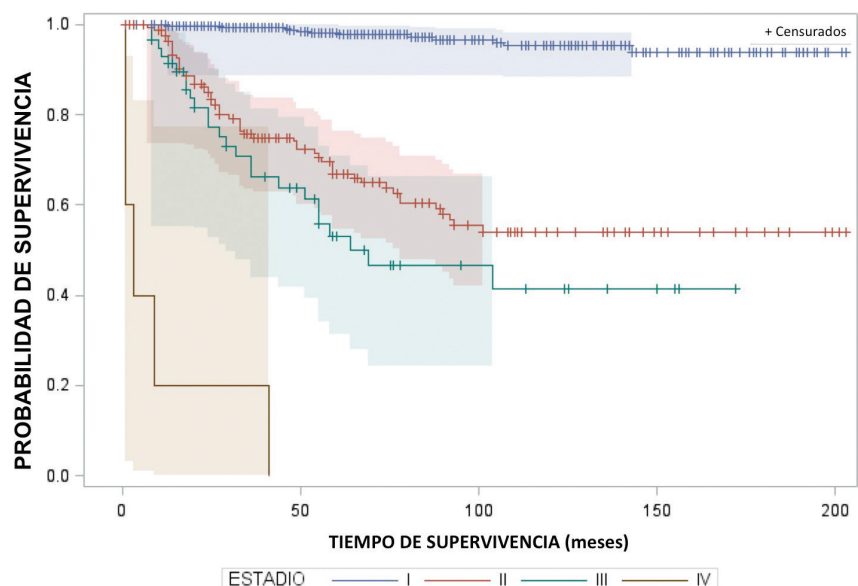


Figura 4.49. Curva de supervivencia en función del estadio AJCC.

- **Ámbito de diagnóstico:** se observa un aumento de supervivencia para los pacientes diagnosticados en CLP respecto a los otros ámbitos. En las figuras 4.50 y 4.51 se incluyen los pacientes de los estadios I y II desglosados por ámbitos de diagnóstico.

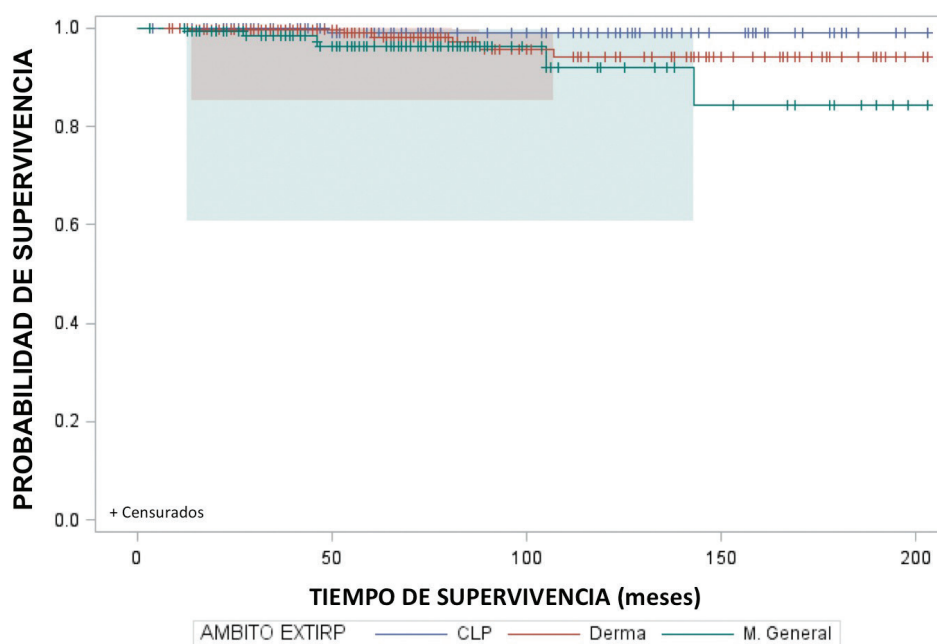


Figura 4.50. Curva de supervivencia de los pacientes en estadio I en función del ámbito de diagnóstico.

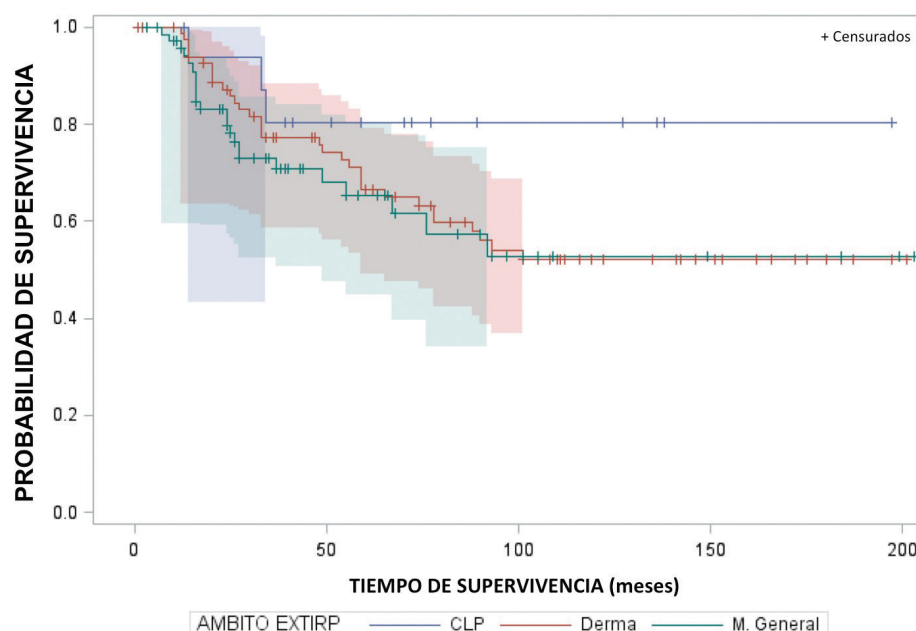


Figura 4.51. Curva de supervivencia de los pacientes en estadio II en función del ámbito de diagnóstico.

4.10.3. Análisis multivariante de la supervivencia.

Se realizó un análisis multivariante según el modelo de regresión multivariante de Cox para discriminar los factores que influyen de forma independiente en la supervivencia.

Para ello se incluyeron los factores que fueron significativos en el análisis univariante. Tras el análisis, sólo el Breslow, la ulceración y el estadio AJCC al diagnóstico resultaron factores independientes asociados a la supervivencia como se observa en la tabla 4.19.

En cuanto al Breslow ($p=0.0053$) presentó un HR de 1.054 con un IC al 95% de 1.020-1.099 lo que muestra un riesgo 1.05 veces superior de fallecer de melanoma por cada unidad que aumenta el espesor. En cuanto a la ulceración ($p=0.0240$) se obtuvo un HR de 1.777 con un IC al 95% de 1.106-3.015 lo que indica un riesgo 1.78 veces superior de fallecer de melanoma por tener un tumor ulcerado. En el caso del estadio, en la regresión de Cox se tomó el I como de referencia y se compararon el resto de estadios. Se observa que en el estadio IV ($p<0.0001$) la probabilidad de riesgo de muerte por melanoma se multiplica por 171 respecto al estadio I (HR 171.23 con un IC al 95% de 49.515-562.605).

El ámbito de diagnóstico deja de ser significativo en el análisis multivariante. Para el análisis de esta variable, se tomó la CLP como de referencia y se compararon el riesgo en el ámbito de DG y no dermatología. Ambos resultaron no significativos (p -valor= 0.39 y 0.13 con HR=1.45 y 1.93) con un IC al 95% de 0.641-3.627 y 0.853-4.941, lo que indica que no presentan diferencias frente

al ámbito CLP en la supervivencia del melanoma. El pronóstico de los pacientes diagnosticados de melanoma en cada ámbito no se debe en sí mismo a esta variable, sino al diagnóstico precoz de algunos ámbitos en los que se extirpan MM con menor Breslow, menor porcentaje de ulceración y menor estadio lo que va a implicar un mejor pronóstico.

Tabla 4.19. Análisis de la supervivencia en los MM invasores según el modelo de Cox.

Variable	p-VALOR	Hazard Ratio	IC 95% para HR
Ámbito Dermatología General	0.3856	1.453	0.641-3.627
Ámbito Medicina General	0.1335	1.928	0.853-4.941
Ulceración presente	0.0240	1.777	1.106-3.015
Breslow	0.0053	1.054	1.020-1.099
Estadio II	<0.0001	8.038	4.157-17.753
Estadio III	<0.0001	12.828	7.008-31.565
Estadio IV	<0.0001	171.235	49.515-562.605
Edad	0.5150	0.995	0.982-1.009
Tamaño	0.2131	1.012	0.993-1.031
Tipo histológico: LMM	0.6759	0.759	0.208-2.770
Tipo histológico: MES	0.3628	0.598	0.197-1.811
Tipo histológico: MLA	0.8507	1.117	0.353-3.530
Tipo histológico: nodular	0.6769	0.787	0.256-2.424
Tipo histológico: otros	0.4506	0.421	0.045-3.978

5. DISCUSIÓN

5.1. DATOS GLOBALES DE LA SERIE QUE INVITAN A LA REFLEXIÓN.

5.1.1. El aumento en el número de melanomas, ¿es real o artefacto?

5.1.1.1. Aumento de los melanomas invasores finos y de los MM in situ.

Analizando los datos de nuestra serie, se comprueba un claro aumento en el número total de melanomas diagnosticados en el área sanitaria V de la Comunidad de Madrid en los sucesivos cuatrienios. Según datos proporcionados por el Gabinete de Comunicación del Hospital La Paz, la población oficial del área V de Madrid en 1998 estaba compuesta por 635.636 personas, siendo dicho hospital en aquel momento el de referencia. En el año 2013, la población que atendía el Hospital La Paz comprendía 495.007 personas mientras que el Hospital Infanta Sofía daba asistencia a 296.383, sumando entre ambos 791.390 personas. Esto supone un aumento de la población atendida del 24.5% al final del estudio respecto al inicio del mismo. Frente a este aumento poblacional, el número de MM incluidos en este trabajo si se tienen en cuenta los cuatrienios, aumentó un 183% (de 160 en el primer periodo a 453 en el cuarto) a base sobre todo de lesiones finas invasoras (0.01-1 mm) y MM in situ. Los MM de Breslow 1.01-2 mm aumentaron en menor medida, un perfil de incremento que concuerda con lo descrito en series nacionales e internacionales^{11,225}.

El grupo de MM finos, compuesto por los MM finos invasores y por los MM in situ, supusieron el 70% sobre el total de MM de nuestra serie, dato coincidente con lo descrito en la literatura²⁶.

En cuanto a los MM finos invasores (0.01-1 mm), se ha apreciado un aumento de un 159% (de 71 en el primer periodo a 184 en el último) (tabla 4.3), tendencia observada en otras series nacionales^{19,226}. La serie nacional más larga, una publicación que recoge los datos del Registro nacional de melanoma cutáneo (RNMC) durante el periodo 1977-2011 con un total de 13.628 melanomas, también describió un aumento en la proporción de MM finos en la evolución temporal de la misma¹⁹. En nuestra serie se observa que la CLP aporta alrededor de un tercio de los casos de MM finos invasores del total de la serie, en consonancia con el porcentaje total de casos que aporta en la serie general respecto a los otros ámbitos, es decir, no podemos atribuir el aumento de MM finos a un sobrediagnóstico en el contexto de un cribado en la CLP ya que los otros ámbitos aportan también un número elevado.

Como se comentó previamente, aunque el subgrupo de MM finos invasores se consideran de buen pronóstico, no se puede subestimar su potencial letalidad con tasas variables de hasta el 5-15%^{36,122}. En concreto, en la clasificación AJCC de 2010, la tasa de supervivencia descrita a los 10 años para T1 no ulcerados y sin mitosis fue del 94% y disminuía al 88% si había presencia de mitosis. Si existía ulceración, las tasas de supervivencia a los 10 años eran del 85-87% en función de la presencia o no de mitosis asociada¹²². La influencia conjunta del aumento de incidencia que se observa en nuestra serie y la potencial mortalidad de este subgrupo de MM, se ha puesto de manifiesto recientemente en Queensland, el área del mundo con mayor incidencia de MM, donde ya hay más

mortalidad absoluta por los MM finos que por los gruesos debido al gran aumento de incidencia de los de bajo espesor⁴². En nuestra serie este subgrupo ha tenido un perfil de poca agresividad con una mediana de Breslow de 0.55 mm asociado a porcentajes bajos de ulceración y una mortalidad del 1% (tabla 4.10) lo que nos sitúa al nivel de los trabajos con las tasas más bajas de mortalidad por MM finos invasores. Estos resultados positivos del subgrupo de MM finos nos impulsan a mantener el cribado de estos MM que comparamos con “lobos con piel de cordero”, ya que aunque en muchas ocasiones puedan parecer clínicamente indolentes, su potencial letal no es nada desdeñable y su diagnóstico precoz es prioritario.

El otro subgrupo dentro de los MM finos, los MM in situ, representaron el 31% del total de la serie con un aumento exponencial en su diagnóstico por periodos. Aunque sea el subgrupo de MM “a priori más indolente”, su elevado porcentaje sobre el conjunto total de la muestra, merece un análisis específico. Esta tendencia de aumento anual está en consonancia con lo descrito en otras series nacionales con una tendencia significativa de incremento anual^{19,226–228} y con incidencias que van del 16%¹⁹ al 42.5%²²⁶ en los diferentes estudios. En un análisis específico para describir las características de MM in situ que se realizó en Girona²²⁹, se evidenció un incremento anual del 11% en un periodo de 12 años, lo cual supera ampliamente al aumento anual del 3-7% descrito para el subgrupo de los MM invasores. Se han publicado cuatro estudios internacionales cuyos resultados muestran un aumento de incidencia de MM in situ similar al de la serie española^{230–234}.

Nuestros resultados no son extrapolables a la población general ya que se refieren a un centro concreto y diferentes factores pueden haber influido en las características demográficas de la población. Por ejemplo, en nuestra serie no están contabilizados los MM del área sanitaria V de Madrid que fueron diagnosticados y extirpados en centros sanitarios privados. Desde finales de la década de los 90, se ha descrito un aumento de población del área V sobre todo a expensas de la población joven en las ciudades periféricas de la zona norte, y dado que este grupo poblacional es el que más usa la medicina privada, es probable que también en ese ámbito se haya apreciado un aumento de casos de diagnóstico de melanoma. Este hecho puede haber sido paliado parcialmente por los efectos de la crisis económica, que podría haber provocado un mayor uso de la sanidad pública en detrimento de la privada pero sólo dentro de una fase concreta del periodo de estudio. En cualquier caso, a pesar de los posibles cambios demográficos, creemos que la tendencia creciente en el diagnóstico de MM se produce en una magnitud que supera al posible aumento de población de nuestra área sanitaria. El aumento en la incidencia de MM descrito internacionalmente supone un reto para el sistema sanitario y plantea la necesidad de dotar a los servicios de dermatología de los recursos humanos y materiales necesarios.

5.1.1.2. Estabilidad en el número absoluto de MM gruesos.

Los resultados referentes a los tumores de mayor espesor en nuestra serie confirman los datos poco esperanzadores de la literatura: no somos capaces de disminuir el número de MM del subgrupo que peor pronóstico tiene.

Los MM gruesos suponen el 11% del total de nuestra serie. Este porcentaje supone una disminución respecto al 18.11% descrito por la Dra. Arranz en su serie previa del área sanitaria V, aunque no varía el valor absoluto²³⁵. En la comparación por periodos de nuestro trabajo, disminuye su proporción al haber aumentado el número total de MM, pero observamos que no hemos sido capaces de disminuir el número absoluto de los MM gruesos. Nuestro porcentaje de MM gruesos respecto al total y su tendencia a la estabilización se correlaciona con los valores descritos en series nacionales^{19,227} e internacionales⁴³.

Es ampliamente conocido que la supervivencia del MM está en clara relación a la precocidad en el diagnóstico, es decir, en adelantarse a que produzcan metástasis. Como hemos comentado previamente, la supervivencia a los 10 años es del 85-95% para tumores invasores finos pero cae al 60% en los de espesor mayor de 4 mm²³⁶. Además del impacto en la supervivencia, el diagnóstico precoz acarrea un importante ahorro sanitario. El coste sanitario de los pacientes diagnosticados con MM de mal pronóstico de inicio (estadios III y IV) puede ser hasta 52 veces superior en el primer año respecto a los diagnosticados en estadios más precoces (estadio I y IIA)³¹. Un estudio desarrollado en EEUU para valorar el coste económico del tratamiento de los estadios avanzados del MM en pacientes mayores de 65 años, describió que el coste mensual del tratamiento en estadio IV era 3 veces mayor que en los estadios IIIA/B y IIB/C²³⁷, con lo que incluso entre estadios avanzados la diferencia económica es marcada.

Es importante destacar que no siempre los tumores gruesos y su potencial mal pronóstico se relacionan con la demora en la consulta ya que hay tumores con una agresividad marcada que presentan al diagnóstico un espesor considerable, a pesar de ser advertidos y extirpados de manera rápida, posiblemente por características biológicas diferenciales²³⁸.

La mayoría de los MM gruesos son del subtipo nodular⁴³. El MN tiene una cinética de crecimiento “agresiva”, 4 veces más rápida de media que los MM en fase de crecimiento radial⁴⁷. Un estudio estableció que el subgrupo de MM del tipo nodular que son de rápido crecimiento y profundizan más de 0,5 mm cada mes, son más frecuentes en varones de la tercera edad y con escasos nevus melanocíticos⁴⁶. El MN suele ser de pequeño tamaño, simétrico, de coloración uniforme aunque a menudo amelanótico por lo que el diagnóstico clínico supone en general un reto diagnóstico.

Dado que las oportunidades para la detección precoz del MN se limitan y el riesgo se amplifica en comparación con MM que crecen más despacio, es básico el desarrollo de herramientas que adelanten el diagnóstico. En lo referente a la autodetección por el paciente, se ha propuesto asociar la regla “EFG”, a la regla “ABCD”, que es un acrónimo para las características clínicas: elevado, firme y crecimiento de más de 1 mes^{47,239}. En cuanto a la mejoras que se pueden hacer desde el ámbito médico, un estudio ha descrito que la mayoría de los pacientes diagnosticados de MM habían acudido a consulta médica al menos una vez en el año previo al diagnóstico pero sólo el 20% fueron sometidos a exploración cutánea, tendencia que nos parece difícilmente cambiabile mientras los criterios del cribado poblacional de MM no estén claramente establecidos²⁴⁰. A pesar de no existir

unas recomendaciones claras establecidas, diferentes trabajos han descrito resultados esperanzadores cuando el paciente es sometido a exploraciones cutáneas. Así, un estudio australiano describió una menor incidencia de MM gruesos entre los pacientes que se habían sometido a revisión en los últimos 3 años. El riesgo de ser diagnosticado de un MM grueso disminuía más acusadamente en función del espesor, con la mayor disminución en los mayores de 3 mm. Los autores concluían que el examen corporal total disminuía el riesgo de MM grueso²⁴¹. Un reciente análisis ha comparado los MM que han aparecido de 4 a 24 meses después en los pacientes sometidos al cribado SCREEN (años 2003-2004) respecto a los de la época previa al cribado (años 1999-2002). Los melanomas eran más finos, había mayor proporción de LM y tasa ligeramente menor de MN. Un dato destacable es que los tumores aparecidos tras el cribado fueron más frecuentes en pacientes a los que se les recomendó hacer seguimiento por presentar factores de riesgo²⁴². Por tanto, las campañas de cribado poblacional pueden ser una vía para la disminución del número total de MM gruesos de manera conjunta a la difusión del mensaje de que cualquier lesión cutánea con crecimiento rápido, especialmente si es palpable, debe de ser valorada por un médico.

5.1.1.3. ¿Estamos haciendo sobrediagnóstico?

El aumento de MM in situ y MM finos invasores de nuestra serie, con estabilización en el número de lesiones gruesas, podría sugerir una tendencia hacia el sobrediagnóstico.

Un exceso de diagnósticos histológicos a base de lesiones finas es una consecuencia común tanto del cribado del MM como del cribado del cáncer en general ya que es inherente al proceso mismo de detección de lesiones en estadios iniciales de malignidad. El hecho de extirpar lesiones de pequeño tamaño y que en la mayoría de los casos tienen escasa expresividad clínica y/o histológica, hace a muchos autores defender la hipótesis de que estamos aumentando la incidencia de cáncer a base del diagnóstico de lesiones silentes con escasa agresividad que, aún no siendo extirpadas o haciéndolo más tarde, no producirían la muerte del paciente²⁴³⁻²⁴⁵. El sobrediagnóstico en el caso del MM se ha atribuido a diferentes factores²⁴⁶ tales como un mayor número de extirpaciones de lesiones cutáneas²⁴⁷, cambios en los criterios histopatológicos de diagnóstico²⁴⁸⁻²⁵⁰ o incluso por la teoría de existencia de un “tipo de melanoma fino que no daría metástasis”²⁵¹.

En un reciente subestudio del registro de datos SEER en el que se analizaron MM en estadios I y II, los autores concluyeron que los MM finos suponen una carga importante de salud pública por su alta incidencia y por sus cifras de mortalidad, nada despreciables. Por ello promueven la extirpación precoz, previa a la invasión, de las lesiones in situ²⁵². Pero en el contexto de la problemática que estamos exponiendo, esta extirpación precoz conlleva el diagnóstico de lesiones muy incipientes con el debate asociado del sobrediagnóstico.

En ningún caso creemos que el aumento de incidencia sea debido a un error de diagnóstico de los patólogos, sino que el hecho mismo de filiar lesiones incipientes es complejo porque éstas pueden no presentar los criterios clásicos histológicos para el diagnóstico de MM que sí tienen las lesiones

de mayor tamaño y, por tanto, más evidentes. A día de hoy no podemos predecir si estas lesiones van a tener un comportamiento benigno o van a evolucionar como MM, por lo que creemos que con los criterios actuales es inevitable su diagnóstico de malignidad. El sobrediagnóstico no es un problema de nuestros patólogos ni del modo de trabajo de nuestros hospitales, sino que es un debate global de la literatura científica, una cuestión aún sin resolver inherente al propio cribado del cáncer.

El hecho de que se observe un aumento de casos en el grupo de los mayores de 60 años respecto a los datos de la Dra. Arranz²³⁵, va en contra del sobrediagnóstico por campañas intensivas de cribado ya que es este grupo de edad es el menos “respondedor” a los mensajes de consultar por cambios. En este grupo aumentaron los MM in situ pero también los invasores y fueron más frecuentes las lesiones mayores de 1 cm, es decir, sin un perfil típico de “diagnóstico precoz”. Por ello pensamos que el aumento en la incidencia de MM es real y aunque el sobrediagnóstico pudiera explicar una parte del incremento, nuestros datos sugieren que el sobrediagnóstico en relación a las campañas de detección precoz no es el principal responsable de dicho incremento.

Otro argumento en contra del sobrediagnóstico, en éste caso en el contexto de la CLP, es que ésta sólo aportó el 28% del total de casos de la serie. No hay una proporción excesiva de casos en el número total de la serie a favor de la CLP, como para pensar que en nuestra consulta especializada se hace sobrediagnóstico de MM finos, pequeños e indolentes. En la CLP se diagnostican lesiones significativamente más finas y pequeñas, mejorando la capacidad de detectar más precozmente el MM, pero la mayoría de los MM provienen de los otros ámbitos y son más gruesos y grandes. Si se hiciera sobrediagnóstico en nuestros hospitales, éste sería global afectando a todos los ámbitos de diagnóstico ya que son los mismos patólogos los que valoran todas las muestras.

En este punto, dirigimos dos preguntas al lector. La primera cuestión es: “si usted fuera el paciente, ¿prefería que le extirparan una lesión pequeña sospechosa de ser un melanoma incipiente aunque luego no se confirmase su diagnóstico? o ¿preferiría que no se le extirpara para no favorecer el sobrediagnóstico de lesiones indolentes?”. Y la segunda pregunta que le proponemos es: “si tenemos una lesión sospechosa de ser melanoma, sabiendo que a día de hoy no podemos determinar si tiene o llegaría a tener capacidad de metastatizar en el futuro, ¿debemos extirparla o esperar a que haga metástasis para estar seguros de su comportamiento maligno?”. Dejamos estas cuestiones abiertas al debate para su reflexión por el lector.

El sobrediagnóstico es un hecho que podemos definir como factible y probable pero al que a día de hoy no podemos dar respuesta. Actualmente no tenemos un método para evaluar si se producirían cambios en la mortalidad en el caso de que no se extirparan este tipo de lesiones histológicamente inquietantes pero “biólogicamente benignas”^{253,254}. No podemos saber en qué se habría convertido el melanoma fino “indolente” una vez que ya está fijado en formol. La pregunta de si el aumento de la incidencia de melanoma realmente existe seguirá en el aire mientras no haya ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen el verdadero efecto que tiene en la mortalidad el aumento de la vigilancia poblacional y las consiguientes extirpaciones. Hasta que tengamos nuevos métodos

para determinar el potencial maligno de las lesiones melanocíticas o como dicen algunos irónicos autores “una máquina del tiempo”²⁵³, no podemos olvidar la posibilidad real de que la incidencia de melanoma metastásico aumente si no extirpamos todos esos melanomas y les dejamos el tiempo suficiente para crecer en la piel del paciente.

Ante una lesión sospechosa de poder ser un melanoma incipiente, no tenemos marcadores fiables actualmente para saber cuándo se trataría de una lesión indolente. Puede que en un futuro sí tengamos herramientas clínicas, moleculares o genéticas que nos ayuden a evitar el sobrediagnóstico, si es que lo estamos haciendo, y a prescindir de forma segura de algunas extirpaciones. Pero a día de hoy, si nuestra sospecha clínica es melanoma, nuestra opinión en cuanto al manejo de dicha lesión es que la única opción posible es la extirpación.

5.1.2. Hallazgos demográficos destacables de la serie.

5.1.2.1. ¿Están los varones más concienciados acerca del cáncer de piel si se siguen en un ámbito especializado?

En esta serie, no hemos encontrado diferencias en la incidencia por sexos lo que contrasta con la mayoría de las series nacionales donde hay un predominio femenino^{19,225,227,255-257}, ni tampoco hemos hallado diferencias en el espesor y tamaño de las lesiones en la comparación entre hombres y mujeres. Esto difiere a la descripción del estudio previo del área V en el que había un ligero predominio de MM en mujeres y éstas presentaban tumores más finos y pequeños²³⁵. Puede que el equilibrio entre sexos de nuestro análisis se deba sólo a que los varones de nuestra área sanitaria hayan tenido una actitud de mayor iniciativa para consultar en los últimos periodos del estudio, o puede ser debido a una tendencia temporal que habría que confirmar con una serie más amplia en el futuro. No obstante, no se puede descartar que esta tendencia al diagnóstico de hombres se deba a la actividad creciente de la CLP, el ámbito con claro predominio de varones, un resultado que tampoco se observó en el estudio previo de la Dra. Arranz²³⁵.

Se ha demostrado que son las mujeres las que tienen una mayor respuesta a las campañas poblacionales de cribado, como quedó patente en un trabajo de EEUU donde los hombres blancos de ≥ 50 años supusieron el 44% de todos los MM detectados pero menos del 20% de los pacientes que acudieron a la valoración¹⁵⁴. Además de ser menos respondedores a los cribados, los hombres son de por sí menos tendentes a la autoexploración y a consultar por cambios. Este perfil de paciente masculino poco implicado en la problemática del MM, contrasta con los resultados de nuestra CLP en la que hubo un mayor diagnóstico precoz en los hombres, por lo que nos planteamos la hipótesis de que podría conseguirse una mejor adherencia y seguimiento del paciente varón en una consulta especializada con un objetivo preventivo.

5.1.2.2. Pacientes de mayor edad: seguimos llegando tarde a su diagnóstico.

Por otra parte, los mayores de 60 años presentan tumores más gruesos, más grandes, con mayor porcentaje de ulceración y con estadios AJCC más avanzados (tabla 4.2), lo que concuerda con lo descrito en series similares previas^{154,227,257}.

Debido a la problemática del envejecimiento poblacional, el grupo de la tercera edad es progresivamente más numeroso en nuestro entorno. En una estimación del Instituto Nacional de Estadística²⁵⁸, en el año 1998 la población mayor de 60 años en la Comunidad de Madrid era del 18.6% aproximadamente y en el 2013 representaba el 21%. En nuestra serie, la incidencia de MM en mayores de 60 años pasó del 43% en el primer periodo del estudio al 54% en el último (datos no mostrados). En series de EEUU se ha descrito una incidencia 2.6 veces mayor en los varones mayores de 65 años¹⁵⁴. En general, se ha calculado que hay que examinar a 400 pacientes para detectar un melanoma pero en la población mayor de 60 años bastaría con revisar a 200 pacientes²⁵⁹.

En algunas publicaciones se estima una mortalidad 2.8 veces mayor en el grupo de varones mayores de 65 años con trabajos nacionales similares al respecto^{154,260}. En nuestra serie este subgrupo aporta el 61% de los pacientes fallecidos por MM por lo que tenemos que plantearnos una actitud más focalizada a esta franja de edad ya que es al que se va a destinar gran parte del gasto sanitario del MM metastásico de nuestro medio. El coste anual del tratamiento de los pacientes mayores de 65 años es casi de 250 millones de dólares en EEUU, en su mayoría para pacientes en estadios III y IV²⁶¹.

Los pacientes de la tercera edad tardan más en consultar ante lesiones sospechosas por diferentes motivos como pueden ser un menor acceso a las campañas de cribado, el desconocimiento de la regla ABCDE o una menor concienciación acerca del cáncer de piel. Puede ser vital para el paciente que el diagnóstico tardío de MM se adelante en la medida de lo posible ya que, por cada milímetro adicional de espesor, la mortalidad por MM aumenta en un 10-15% a los 5 años⁹⁸. Disminuyendo el espesor, aumentaremos los MM con opciones de curación con la cirugía.

Estamos ante un problema sanitario de gran magnitud y creemos que las medidas de abordaje del mismo deben de ser globales. Como objetivo inicial, hay que reforzar las campañas de prevención y diagnóstico precoz, pero se ha observado que las campañas de prevención llegan mejor a la población joven mientras que los pacientes de mayor edad, sobre todo los varones, siguen acudiendo al médico con tumores primarios avanzados. Un estudio demostró que los pacientes menores de 50 años, tenían una probabilidad siete veces mayor de diagnosticar su propio melanoma mientras que para los mayores de esta edad, el diagnóstico lo daban los dermatólogos hasta en el 70% de las veces¹⁵⁴. Por ello, sería útil incluir mensajes específicos de autovigilancia y vigilancia para familiares y cuidadores²⁵⁷.

En el ámbito de medicina general, se debería reforzar su formación en el diagnóstico clínico para que sean capaces de detectar lesiones sospechosas lo cual ya ha demostrado ser una estrategia eficaz en el diagnóstico de las mismas¹⁵⁴ y valorar implicar a los geriatras. A nivel de la atención

especializada, un estudio demostró que la valoración de la población mayor de 50 años en al menos una ocasión por un dermatólogo, era coste-efectivo aún sin antecedente familiar de MM¹⁶² por lo que tanto el grupo de dermatólogos generales como la CLP son susceptibles de valorar nuevos abordajes que permitan un diagnóstico más precoz en este subgrupo de mayor edad. Se podrían implantar medidas como dar prioridad a este grupo ante lesiones que les llamen la atención y programar la periodicidad de las revisiones en función de la edad. Al ámbito de la CLP sólo deberían acceder una minoría de pacientes, los que tienen mayor riesgo y/o mayor dificultad en la vigilancia, en los que la dermatoscopia digital aporte beneficios. En la nueva era de las tecnologías es previsible que la teledermatología y la teledermatoscopia se incorporen como nuevas herramientas a medio plazo aunque no sustituirán al examen exhaustivo presencial en los pacientes de mayor riesgo.

5.1.3. Características evolutivas destacables.

5.1.3.1. Supervivencia global de los pacientes diagnosticados de melanoma en el área V de la Comunidad de Madrid.

De los 799 pacientes con MM invasores que se incluyeron en este estudio, desde el punto de vista global, el 12.64% fallecieron por ello. La SG de la serie fue del 87.36% pero hay que tener en cuenta que los pacientes del último periodo tuvieron un seguimiento corto, de 1 a 4 años. Para estimar las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años, sólo se incluyeron los MM invasores que alcanzaron este periodo de seguimiento. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 87.07% (IC al 95%: 84.10%-89.52%) y a los 10 años del 80.49% (IC al 95%: 76.30%-84.01%) (tabla 4.14).

En un análisis del registro SEER de EEUU durante el periodo 2005-2011, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 92%¹¹. En Australia se describió en el periodo 2006-2010, una tasa a los 5 años del 89% para hombres y del 94% para mujeres¹⁵. En un subanálisis reciente del registro SEER de pacientes diagnosticados en el periodo 1992-2003, se analizaron las tasas de supervivencia de T1 a T4 y excluyeron MM en estadio III y IV. La SG a los 10 años fue del 92.60%, un dato muy positivo aunque hay que tener en cuenta que no incluyeron estadios avanzados. En ese estudio, los pacientes en estadio I tuvieron una supervivencia a los 10 años del 97% y en el estadio II, varió del 87.6% al 68.2%²⁵². En un trabajo reciente sobre estadísticas de cáncer de EEUU, estimaron la tasa de supervivencia a los 5 y 10 años del MM en el año 2016, con resultados del 92% y 89%, respectivamente. En el caso de los melanomas finos, la tasa de supervivencia a los 5 años era del 98%²⁶². En nuestra serie, la supervivencia a los 10 años en el estadio I fue del 95.51% (IC al 95%: 91.48%-97.66%) y en el estadio II del 53.62% (IC al 95%: 43.82%-62.44%) (tabla 4.15). Nuestras tasas de supervivencia de la muestra general son inferiores a las de las series internacionales. En cuanto a los diferentes estadios, se observan resultados similares para melanomas finos sin datos de mal pronóstico, aunque nuestra supervivencia es peor en el caso de los estadios más avanzados.

A nivel europeo, la supervivencia varía a nivel de los diferentes países según datos del estudio EUROCARE-5, que incluye el registro de 241.485 pacientes con MM invasores diagnosticados en Europa en el periodo 2000-2007 y que fueron seguidos hasta finales de 2008. La tasa supervivencia estimada a los 5 años para Europa fue del 83% y para España fue del 84.6%¹⁵. Nuestras tasas de supervivencia de la muestra general son superponibles a las descritas a nivel europeo.

A nivel nacional, en una serie madrileña que incluía 245 pacientes con MM cutáneo del Hospital Puerta de Hierro en el periodo 1992-2003, la SG fue del 84.5%. La supervivencia a los 5 años fue del 79.72% y a los 10 años del 70.17%. Para el estadio I la supervivencia a los 5 años fue del 92.1-98.5%, para el II del 37.5-72.3% y para el III se describió una tasa del 34.9%²⁶³. Nuestras tasas de supervivencia por estadios son superponibles.

En el análisis por periodos de nuestro estudio, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 83.05% (IC al 95%: 75.17%-88.62%) en el primer periodo (1998-2001), del 89.03% (IC al 95%: 82.16%-93.36%) en el segundo (2002-2005), y del 87.55% (IC al 95%: 82.36%-91.29%) en el tercero (2006-2009). En el cuarto periodo, el tiempo máximo que se pudo estimar fue 59 meses y la tasa fue del 89.36 % (IC al 95%: 82.92%-93.46%) (tabla 4.16). Un reciente subanálisis del estudio EUROCARE-5, llamado SUDCAN²⁶⁴, valoró las tendencias de supervivencia neta a los 5 años entre 6 países latinos europeos (Bélgica, Francia, Italia, Portugal, España y Suiza). Los datos referentes a España abarcan el periodo 1992-2004, con un seguimiento hasta enero de 2009. En España y en Italia, ambos con las tasas de supervivencia más bajas en 1992, se dieron los mayores aumentos de supervivencia hasta 2004, aumentando ésta un 9%. En España, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 84%, aumentando desde el 78% en el los MM diagnosticados en 1992 hasta 87% en los diagnosticados en 2004. Los datos de nuestra serie están en línea con los descritos en el estudio SUDCAN.

Se observa un menor porcentaje de fallecidos por MM en nuestra área sanitaria a lo largo de la evolución de los periodos del estudio, junto con una disminución en el número absoluto de muertes en el último periodo. Sin embargo, en el último periodo había un elevado número de pacientes con estadio avanzado de la enfermedad (11 en estadio III y 6 en estadio IV; datos no mostrados) y además, el tiempo de seguimiento de los últimos años fue corto, por lo que no se puede concluir con certeza que se observe una disminución de la mortalidad. Cabe destacar que en el último periodo se iniciaron los ensayos clínicos de los nuevos tratamientos para melanoma metastásico y esto también podría tener un efecto en la mortalidad a largo plazo. Son necesarios análisis complementarios futuros para determinar la tendencia evolutiva observada. Esta tendencia también podría estar en relación con la disminución de espesor y tamaño que se observa en la serie a nivel global, lo que implica que la capacidad diagnóstica de los clínicos está mejorando (tabla 4.3).

Parece que la precocidad diagnóstica en España estaba por detrás de la de EEUU y Australia hasta hace unos años en los que se evidencia tanto en nuestro estudio como en el SUDCAN una mejoría en la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes diagnosticados a principios del siglo

XXI. Nuestra capacidad diagnóstica ha mejorado como se evidencia por los resultados evolutivos de los periodos con lesiones con espesores más finos, menor porcentaje de ulceración y estadios más bajos al diagnóstico. Creemos que en ello ha influido de manera indiscutible la mayor concienciación social acerca del cáncer de piel, la mejor formación de los médicos generales, el uso extendido de la dermatoscopia entre los dermatólogos y sin duda, la creación de las CLP con una contribución evidente al diagnóstico precoz en nuestro medio.

Las tendencias hacia un perfil de mejor pronóstico de los MM diagnosticados en la antigua área V de la Comunidad de Madrid, debido al diagnóstico precoz de los mismos, nos hacen mirar al futuro con esperanza. Se prevé una disminución en la mortalidad por MM en nuestro medio, que tendrá que ser confirmada en futuros estudios con seguimientos más largos, teniendo además en cuenta que actualmente los pacientes se están beneficiando de los nuevos tratamientos frente al melanoma en estadio avanzado.

5.1.3.2. El riesgo de nuevos MM persiste de por vida: argumento para el seguimiento clínico.

En nuestra serie, el 4,7% de los pacientes tuvieron más de un MM (4.05% tuvieron 2 melanomas, 0,18% presentaron 3, 0.27% desarrollaron 4 y a otro 0.18% se les detectaron 5; datos no mostrados). En la mayoría de los casos el espesor medio de los segundos melanomas fue menor que el de los primarios.

Como se comentó previamente, del 1 al 8% de los pacientes con MM desarrollan dos o más MM primarios²⁶⁵. Los hombres y mujeres con antecedente personal de MM tienen respectivamente una probabilidad 13 y 16 veces superior de desarrollar MM adicionales²⁶². En una serie nacional reciente²⁶⁶, se ha descrito una incidencia de un 2,6% de MM primarios múltiples sin diferencias por sexos. El espesor medio de los “segundos melanomas” fue menor que el de los primeros. Otro estudio nacional encontró una incidencia del 6.3% y atribuyeron este porcentaje mayor al de otras series al seguimiento protocolizado de los pacientes en la unidad específica de melanoma y al uso de dermatoscopia junto con un mejor registro de la historia clínica²²⁶. En un estudio italiano²⁶⁷, el 75% de los segundos MM aparecieron en los 5 años tras el diagnóstico del primer MM y en más de un 50% de los casos, se desarrollaron en la misma región anatómica con un espesor medio menor al de los primeros melanomas. En un estudio australiano, se determinó que el riesgo de un segundo MM invasor no disminuía con el tiempo y que no difería significativamente entre pacientes con un primer MM tipo MM in situ, LM o invasor²⁶⁸.

Nuestra incidencia de MM múltiple no es un dato despreciable y justifica el seguimiento indefinido de los pacientes para detectar de forma precoz la aparición de segundos melanomas. Creemos que sería aconsejable que el seguimiento se mantenga en un ámbito dermatológico en caso de pacientes que presenten otros factores de riesgo asociados.

5.2. DIFERENCIAS EVIDENTES ENTRE LOS MELANOMAS EN FUNCIÓN DEL ÁMBITO MÉDICO DE EXTIRPACIÓN: A MAYOR ESPECIALIZACIÓN, MEJOR PRONÓSTICO.

Por ámbitos de diagnóstico, la tasa de supervivencia a los 5 años de los MM invasores ha sido del 95% en la CLP, 88% para dermatología general y del 79% en el grupo no dermatológico (tabla 4.17). En el análisis multivariante de nuestra serie, las variables con influencia pronóstica independiente en la supervivencia fueron el índice de Breslow, la ulceración y el estadio al diagnóstico. El ámbito de diagnóstico no resultó ser una variable de pronóstico independiente, sino que su mejor supervivencia se debió al menor espesor de los tumores, menor porcentaje de lesiones ulceradas y un menor estadio al diagnóstico. En nuestra serie, la CLP aporta resultados ventajosos para los pacientes seguidos en este ámbito, tanto en la muestra general como en la de los MM finos.

En la muestra general, los MM diagnosticados en CLP fueron más finos, más pequeños, con una menor incidencia de ulceración y un menor estadio al diagnóstico que los del ámbito de dermatología general y, a su vez, los del ámbito dermatológico tuvieron un perfil de diagnóstico más precoz que los del ámbito de los no dermatólogos (tabla 4.4). Estas diferencias al diagnóstico se ponen de manifiesto en las diferencias estadísticamente significativas que se alcanzan en la evolución de los pacientes en los diferentes ámbitos. Los 6 pacientes de CLP fallecidos por MM habían sido vistos en primera consulta (datos no mostrados), lo cual implica que, en la última actualización de los datos en enero de 2017, ningún paciente en seguimiento en las CLP de la antigua área V de la Comunidad de Madrid había fallecido por MM desde la creación de dichas unidades.

Estos datos son también representativos dentro del grupo de MM finos invasores, donde los factores pronósticos del grupo de la CLP son más favorables para ese grupo de pacientes en comparación con los otros ámbitos con un espesor ligeramente más fino, menor porcentaje de MM ulcerados y mejor perfil de estadio al diagnóstico (tabla 4.11). Estos datos sugieren que en nuestra CLP conseguimos diagnosticar MM finos “aún más finos o de mejor pronóstico” y aumentamos supervivencia. A pesar de ser más difícil establecer diferencias por ser ya de inicio MM de buen pronóstico, no hubo ningún fallecido en CLP y había 3 pacientes con extensión, todos en estadio III. En cambio, en dermatología general fallecieron 3 pacientes por MM y 1 paciente estaba vivo en estadio III y en el ámbito no dermatológico, fallecieron 2 pacientes, 3 presentaban extensión en estadio III y 2 en estadio IV. Esta baja tasa de mortalidad de la serie general de MM finos invasores nos parece un dato alentador para la implantación de estrategias para el diagnóstico precoz de melanoma a todos los niveles, incluyendo la creación de unidades CLP, ya que se puede lograr reducir una tasa de mortalidad baja incluso en este subgrupos con tasas ya bajas de por sí. Una limitación de nuestro estudio es un tamaño muestral pequeño y con un tiempo de seguimiento limitado. Sería necesarios estudios multicéntricos nacionales que permitieran aumentar el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento para poder establecer conclusiones más firmes.

La actividad llevada a cabo en la CLP incrementa el diagnóstico de MM no invasores ya que el porcentaje de MM in situ en CLP sobre el resto de sus MM es muy superior a los porcentajes de otros ámbitos y el porcentaje de MM in situ que aporta CLP al conjunto de MM in situ de la serie es muy superior al porcentaje del total de MM que aporta CLP al conjunto de la serie. En nuestra opinión, éstos son los resultados esperables de una CLP con buen funcionamiento. Cabe destacar que los MM in situ de CLP se caracterizan por su tamaño significativamente menor que el de otros ámbitos, al igual que lo es en dermatología general respecto al ámbito no dermatológico (tabla 4.13). Esto es un marcador claro de la pericia diagnóstica de cada ámbito y, aunque no tenga trascendencia en la supervivencia, sí lo tiene en que un menor tamaño facilita la extirpación quirúrgica y disminuye la morbilidad del tratamiento. CLP diagnostica MM incipientes y pequeños, no sería lógico que su pericia diagnóstica se limitase a MM invasores y avanzados, lo que nos parece un argumento a favor de que los pacientes de mayor riesgo y dificultad para el seguimiento sean seguidos en una CLP.

Debido al acceso secuencial a los diferentes ámbitos, el grosor medio de los MM de cada nivel va a estar influido por la capacidad diagnóstica de los ámbitos previos. Así, si el Breslow medio es grueso en dermatología general va a indicar que muchos MM de gran espesor no se diagnosticaron en el ámbito no dermatológico, mientras que el espesor fino de CLP puede estar en parte condicionado por la labor de detección de MM más gruesos de los dermatólogos generales. Pero a pesar de que las poblaciones de los ámbitos no son comparables y de que la población seguida en CLP es una población muy seleccionada, no podemos obviar que es también la que más riesgo de MM tiene según los factores de riesgo reconocidos actualmente, y por tanto la que más se debe controlar. Si como dijimos, nuestro objetivo es que nadie muera por MM y vigilamos a la población de mayor riesgo de MM en el contexto de una CLP, de acuerdo a nuestros resultados, vamos a reducir las posibilidades de aparición de MM gruesos que ensombrezcan el pronóstico de los pacientes en seguimiento.

El diagnóstico de MM en estadios más precoces en el ámbito dermatológico está ampliamente recogido en la literatura médica, siendo lógico el hecho de que a mayor especialización, mayor capacidad diagnóstica^{208,219,212}. Los dermatólogos diagnostican MM en un estadio más precoz comparado con los no dermatólogos con una profundidad media descrita del 0.16-0.86 mm¹⁷². Se ha asociado el grupo de MM diagnosticados por dermatólogos a un menor estadio al diagnóstico y a menor mortalidad²¹⁹ y a un porcentaje mayor de MM in situ²⁶⁹. Los autores atribuyen esta mayor precisión diagnóstica de los dermatólogos a diversos factores como los conocimientos especializados, el entrenamiento y la experiencia y al hecho de estar habituados a tratar pacientes con mayor riesgo de MM¹⁷². Bien sea por cualquiera de las causas previas o por una combinación de ellas, la tendencia es clara: los dermatólogos hacen un diagnóstico más precoz de MM y aún más precoz en el caso de una consulta especializada como la CLP.

5.3. MELANOMAS EXTIRPADOS SIN SOSPECHA PREVIA. ¿ES POSIBLE MEJORAR NUESTRA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA?

5.3.1. Tipos de errores diagnósticos encontrados. Trascendencia de unos y otros.

En el periodo de 16 años de estudio, el 26% de los MM no fueron sospechados por los clínicos (tabla 4.5), lo que nos parece una cifra lo suficientemente relevante como para hacer un análisis concreto de las circunstancias en las que se da este hecho y sugerir vías de mejora para reducirlo. Evolutivamente se aprecia un aumento del número absoluto de casos no sospechados, aunque no del porcentaje de los mismos sobre el total de casos de MM, lo que indica que el aumento en el número de casos no sospechados acompaña al aumento de incidencia de MM que se observa en la serie.

Por un lado, creemos que parte de este fenómeno sería el resultado de una falta de pericia del clínico para diagnosticar lesiones de por sí complejas como las clínicamente amelanóticas o las de apariencia tumoral-nodular y por otra, sería por la actitud proactiva que adopta el facultativo de manera consciente ante lesiones melanocíticas tipo nevus con datos “inquietantes” cuando aún no tienen datos claros de MM pero que, como indican los resultados, lo acaban siendo en un número elevado de casos.

Al comparar este subgrupo de los MM no sospechados con el resto de MM de la serie, hay importantes diferencias como que su tamaño es menor lo que dificulta su sospecha clínica. Otras características remarcables incluyen un mayor espesor, el hecho de que es más probable que estén ulcerados, y el predominio tanto del subtipo nodular como de las variedades infrecuentes. Estos datos nos definen un perfil de escasa expresividad clínica, culpable en gran medida de que el médico no valore la posibilidad de estar ante un MM, pero que contrasta con un perfil de potencial agresividad que es mayor que la de los MM más evidentes. Por ello, podemos afirmar que algunos MM muy agresivos no parecieron MM en la piel del paciente. Si intentamos cambiar nuestra actitud ante lesiones dudosas para evitar un posible sobrediagnóstico, debate que se comentó al inicio de esta discusión, podríamos dejar de extirpar lesiones agresivas. Son muchos los autores que recomiendan evitar la vigilancia de cualquier lesión dudosa o muy atípica si es palpable²⁷⁰ y ser especialmente cauteloso con lesiones hipo- o amelanóticas^{271,272}.

El análisis del diagnóstico de sospecha que tenía el clínico que indicó la extirpación del MM nos permite analizar la trascendencia que podrían tener los errores diagnósticos ya que en función de unos u otros, el manejo del paciente va a tener mayor o menor adecuación y celeridad. Un diagnóstico de benignidad va a plantear eventuales problemas como retrasos diagnósticos en su extirpación y en ocasiones, el uso de tratamientos iniciales no adecuados como la crioterapia o la electrocoagulación. En el conjunto de la serie, las lesiones extirpadas con ausencia aparente de malignidad fueron tanto aquellas en las que el diagnóstico era “tumor benigno no melanocítico” que representaron el 11.2% del total, como las diagnosticadas como “tumoración”, un 13.5%.

No podemos hacer una comparación directa de la “capacidad diagnóstica” entre ámbitos porque los pacientes acceden de manera secuencial a las consultas. Una posible limitación del análisis de los MM extirpados sin sospecha es que sólo se han estudiado los errores del ámbito que indicó la extirpación de la lesión pero no se entra a valorar si tampoco se había diagnosticado en un ámbito previo. Por ello, se acentúan los errores en niveles superiores y se “infraestiman” en los inferiores. Como se observa en la tabla 4.7, cuanto mayor es el nivel de especialización menor es el porcentaje de errores diagnósticos cometidos, de forma que en la CLP suponen el 23%, el 27% en DG y el 30% en el ámbito no dermatológico. Esta mínima diferencia entre ámbitos se puede justificar por los diferentes espesores y tamaños de los MM, presentando las lesiones de CLP un Breslow significativamente menor que en los otros ámbitos. El Breslow medio del conjunto de los 72 MM no sospechados en la CLP fue 0.56 mm (DS 1.28), destacando que la mediana fue 0 (rango de 0-7) probablemente por el elevado número de MM in situ de este subgrupo. Teniendo sólo en cuenta los MM invasores, en la CLP se extirparon sin sospecha 33 MM invasores con un Breslow medio de 1.21 mm (DS 1.67) y una mediana de 0.54 mm (0.05-7). Este espesor unido a que el tamaño medio fue 7.30 mm (DS 4.41) con una mediana de 6 (rango de 2-30) y a que muy pocas lesiones estaban ulceradas “dibuja” un tipo de MM complejo de diagnosticar. Del mismo modo, es relevante la tendencia a que el subtipo más frecuente no sospechado sea MM in situ en CLP, MES en dermatología general y MN en el grupo de los no dermatólogos. Estos datos podrían reflejar la mayor pericia diagnóstica de la CLP frente a los otros dos ámbitos, y de los dermatólogos frente a los no dermatólogos. Un estudio concluyó que, aunque los dermatólogos y los residentes de dermatología pueden fallar en el diagnóstico clínico adecuado del melanoma en un 25% de los casos, los residentes de medicina de familia lo hacen hasta en el 40% de las veces²⁷³.

El porcentaje de lesiones extirpadas al menos con sospecha de lesión melanocítica es muy elevado en la CLP respecto a los otros ámbitos lo que se justifica por su metodología de trabajo, con un enfoque hacia lesiones con cambios que ganan atipia y que muchas veces van a ser muy incipientes, más finas y pequeñas. Gracias a la dermatoscopia digital se gana sensibilidad al permitir valorar lesiones inestables que ganan atipia y que no siempre parecen un melanoma y del mismo modo también se gana especificidad, porque habitualmente no se extirpan lesiones que aún siendo muy atípicas, son estables y que muy rara vez van a ser melanoma. Nos parece fundamental destacar que lo realmente relevante para el pronóstico del paciente es el manejo adecuado por el clínico, mediante la extirpación y estudio histológico de aquellas lesiones que le puedan resultar dudosas y no tanto acertar o no en el diagnóstico. Estos resultados reflejan que la CLP está ofreciendo una mayor calidad asistencial en nuestro medio con errores diagnósticos que no se traducen en errores de manejo.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, la potencial agresividad de los MM no sospechados se pone de manifiesto en los datos de la muestra general de melanomas no sospechados ya que hay un elevado porcentaje de extensión locorregional al diagnóstico, así como de necesidad de realización de BSGC y de tratamiento adyuvante (tabla 4.5). Además, la BSGC cada vez es positiva en mayor porcentaje en los sucesivos periodos, lo que pone de relieve que el aumento en el número de

melanomas de la serie no se da sólo por tumores indolentes. La mortalidad final atribuible a los MM no sospechados es del 18% (tabla 4.5), mientras que el número absoluto de fallecidos por melanoma no disminuye a lo largo de los periodos y el de vivos con extensión aumenta en porcentaje y en términos absolutos (tabla 4.6).

La evolución de los MM no sospechados difiere mucho por ámbitos (tabla 4.7), con un 35% de mortalidad en el ámbito no dermatológico, mientras que en el ámbito de dermatología general es de un 10% y de un 3% en la CLP (un paciente fallecido que fue diagnosticado en la primera consulta en la unidad, dato no mostrado). Es decir, el error fuera de CLP afecta a MM más letales, de manera especialmente relevante en el ámbito de los médicos no dermatólogos.

5.3.2. Evolución de los pacientes con errores diagnósticos.

La evolución temporal del tipo de sospecha diagnóstica (tabla 4.6) es favorable porque aumentan aquellas sospechadas como lesión melanocítica, lo que se podría interpretar como una mayor pericia diagnóstica y un menor riesgo de plantearse tratamientos inadecuados antes de la extirpación.

Por otro lado, aunque no se reduce el porcentaje de los MM no sospechados, sí se reduce el espesor medio y el tamaño. Somos por tanto capaces de diagnosticar MM cada vez con más precisión, es decir, se nos “escapan” lesiones más finas y pequeñas. El número de MM in situ aumenta en porcentajes y en términos absolutos por lo que el error diagnóstico cuando se produce tiende a ser menos grave que hace años. Sin embargo, el número absoluto de MM gruesos extirpados sin sospecha no se reduce lo cual es reseñable ya que su retraso diagnóstico puede haber motivado un retraso en la actuación. Este subgrupo probablemente incluya a MM poco expresivos clínicamente, que no cumplen la regla “ABCD” y que muchas veces no podemos saber si cumplen la “E” por falta de fotografías. Esto concuerda con que más del 50% de los MN de la serie se extirparon sin sospecha de ser MM. En ningún otro subtipo de MM ocurre lo mismo salvo en la categoría de “otros” que incluye subtipos infrecuentes de MM donde el error puede ser “más asumible”. Estos hallazgos coinciden con los descritos en la literatura como se describió en una serie americana de 385 MM, de los que el 30% se extirparon sin que hubiera sospecha de lesión melanocítica y tras el estudio histológico, predominaron los MM gruesos¹⁷².

Una vez que hemos cuantificado la dimensión del problema en nuestro medio, nos planteamos la siguiente cuestión: ¿cómo podemos afrontar la problemática de la falta de sospecha diagnóstica de MM?

5.3.3. Propuesta de mejoras en formación y tiempo de consulta en ámbitos no CLP. Reflexión interna, ¿en qué podemos mejorar?

Ante las diferencias observadas en nuestra serie en cuanto a la evolución de los pacientes en función de si hubo o no sospecha diagnóstica, es necesario plantear medidas de incremento de formación y recursos para mejorar el diagnóstico precoz en los ámbitos no CLP.

Este grupo de MM no sospechados supone un desafío clínico para el médico y su abordaje se ha revisado en la literatura médica desde hace muchos años²⁷⁴. Para mejorar nuestra precisión diagnóstica contamos con la dermatoscopia y en ocasiones, con la microscopia confocal, aunque esta última técnica no está disponible en casi ningún centro, incluyendo los que han participado en este estudio²⁷⁵⁻²⁷⁷.

Es evidente que la dermatoscopia es una herramienta muy útil en el diagnóstico de lesiones clínicamente sospechosas, aunque lo recomendable es revisar con esta técnica también aquellas lesiones que nos parecen banales ya que sólo así podremos detectar aquellos melanomas que clínicamente pueden pasarnos desapercibidos pero que tienen criterios dermatoscópicos de malignidad. Si se utiliza sólo en lesiones clínicamente inquietantes, la dermatoscopia no nos podrá ayudar en los MM que no son sospechosos. Esto no va a consumir un tiempo excesivo de consulta ya que como se dijo previamente la técnica sólo consume dos minutos en manos expertas^{192,270}.

En cuanto a las propuestas que se podrían hacer para la mejora diagnóstica en cada ámbito, creemos que en el no dermatológico, una buena estrategia sería aumentar las actividades formativas y potenciar el uso de la dermatoscopia al menos a un nivel básico que permitiera diferenciar las lesiones que son melanocíticas, pues sólo eso ya puede cambiar prioridades en su manejo y/o evitar un tratamiento inicial inadecuado. La formación de los MAP en la detección del MM y en una apropiada derivación de los pacientes para valoración dermatológica es fundamental, ya que no podemos olvidar que los MAP representan una gran mayoría de los profesionales que pueden detectar MM¹¹. En el ámbito dermatológico, habría que procurar aumentar el índice de sospecha ante lesiones palpables o hipomelanóticas que nos generen dudas. La formación continuada tanto clínica como en dermatoscopia puede ser de gran ayuda para los dermatólogos generales que suelen atender un gran número de pacientes que consultan por lesiones nuevas o con cambios. En cuanto al ámbito de la CLP, aunque más adelante se expondrán una serie de medidas que consideramos de interés para el seguimiento de pacientes de riesgo, en el caso concreto de los MM no sospechados, debemos facilitar la vigilancia de los pacientes de mayor riesgo y de mayor dificultad clínica en un ámbito dermatológico, a ser posible CLP, y priorizar las consultas de aquellos pacientes con un perfil de lesiones dudosas y palpables que planteen dudas de ser melanocíticas. Se ha sugerido que la posibilidad de acceso urgente a las consultas CLP puede favorecer el diagnóstico de MM más finos²⁹⁶.

En conclusión, la pericia diagnóstica varía mucho entre ámbitos médicos. Nuestro estudio ofrece datos acerca de la mejor orientación diagnóstica de la CLP lo que minimiza errores de consecuencias graves, pero dado que sólo un subgrupo muy concreto de pacientes tiene acceso a este tipo de consulta, es de gran relevancia implantar medidas para la mejora diagnóstica en el resto de ámbitos.

5.4. RESULTADOS DESTACABLES DE LA CONSULTA DE LESIONES PIGMENTADAS.

El número de MM detectados en las CLP ha ido aumentando por periodos, siendo mayor en el último periodo el número de pacientes que se han beneficiado de un diagnóstico más precoz de sus MM. Los pacientes que más se pueden favorecer son aquellos en los que no se había sospechado el diagnóstico en los ámbitos previos y aquellos de riesgo por presentar múltiples nevus melanocíticos.

5.4.1. Melanomas diagnosticados en las CLP que pasaron inadvertidos en otros ámbitos.

En las CLP se ambos centros se diagnosticaron 123 MM que no habían sido sospechados en otros ámbitos (tabla 4.8). Este dato es relevante ya que supone que alrededor del 10% del total de MM de esta serie pasaron desapercibidos en consulta previa reciente en otro ámbito distinto a CLP. En nuestra opinión, este número y porcentaje elevado respecto al total de melanomas, es un dato que destaca la calidad de la actuación de las CLP.

Como se indicó en el apartado de material y métodos, para la asignación de cada tumor al ámbito asistencial correspondiente se consideró el ámbito en el que se decidió la extirpación, y no aquel en que se efectuó la extirpación. El diagnóstico de sospecha que se estableció fue el dado por quien decidió la extirpación de la lesión. Los casos de MM extirpados sin sospecha se asignaron al ámbito que decidió hacer un estudio histológico de la lesión y, en el caso de que hubieran sido valorados en varios ámbitos, al último de ellos.

Incluimos en este apartado a todos aquellos pacientes en los que tenemos constancia de una valoración en ámbito no-CLP en un periodo máximo de 3 meses previos y no se había sospechado el diagnóstico del MM que finalmente se diagnosticó en la CLP. En este breve periodo asumimos que es poco probable que se produjeran grandes cambios en las características de los melanomas (salvo en los 4 MN), y que estas lesiones ya estaban presentes en el momento de la valoración clínica por otro médico. No se incluyen aquí lesiones extirpadas tras derivación preferente-urgente, ya que se asume una alta sospecha por parte del nivel anterior y se le atribuye al médico que lo envió, ni tampoco se incluyen aquellos en los que no fue posible saber el diagnóstico clínico del médico que derivó al paciente.

El 57.5% de los MM que no se habían diagnosticado en otros ámbitos ya eran invasores presentando un 11.66% de ellos espesores mayores de 1 mm y un 8% de los mismos estaban ulcerados. Esta omisión diagnóstica en el ámbito no-CLP era clínicamente muy relevante en algunos casos que tenían un perfil de peor pronóstico: 4 MN, 2 casos con extensión locorregional al diagnóstico y 4 casos que precisaron tratamiento adyuvante con IFN. En cuanto a la evolución, 3 pacientes fallecieron por MM y 3 pacientes estaban vivos en estadio III lo que indica que en otros ámbitos han podido pasar desapercibidos algunos MM ya muy problemáticos. La CLP no es la “responsable” de la mala evolución de algunos de estos casos ya que éstos no habían sido sospechados previamente en niveles inferiores. Estos resultados reflejan una incapacidad para el diagnóstico de ciertas lesiones por parte de los ámbitos que derivan a CLP.

Al ser el acceso sanitario secuencial hasta el nivel especializado, los tumores más evidentes o fáciles de diagnosticar por su expresividad clínica son diagnosticados en los primeros niveles de atención y la dificultad va progresivamente en aumento, pero aún así se pone de manifiesto que entre esos melanomas desapercibidos en otros ámbitos hay casos realmente letales cuando llegan a la CLP ¿y cuantos más habrían sido letales de no existir la CLP y retrasarse aún más el diagnóstico?

Estos datos ponen en valor la actividad de la CLP diagnosticando MM no sospechados por otros médicos, gracias a un conjunto de circunstancias favorecedoras como la exploración minuciosa del paciente con la ayuda de dermatoscopia sistematizada de todas las lesiones, lo cual es realizado por un personal muy cualificado. Nuestros resultados nos parecen argumentos claros a favor de la implantación de unidades del tipo CLP como las nuestras dado el creciente número de casos anuales de MM. Una de las objeciones clásicas a la creación de unidades especializadas en el seguimiento de pacientes de riesgo es el coste de este recurso, que engloba: la compra del equipo de dermatoscopia digital, la formación del personal que va a formar parte de ella y el tiempo dedicado a cada paciente en la consulta. El coste de tratar un único paciente en estadio avanzado de MM es muy superior al de la creación de estas consultas especializadas. Como se comentó en la introducción, el coste de la combinación de inhibidores de BRAF-MEK supone algo más de 185.000 euros por paciente, teniendo en cuenta que la mediana de duración de tratamiento se sitúa en 12 meses. En cuanto a la combinación de Ipilimumab y Nivolumab, el coste del tratamiento durante los 12 meses supera los 100.000 euros. Una estimación del gasto que puede suponer la suma de las pruebas complementarias y el de un tratamiento de primera línea con la combinación de un inhibidor de BRAF e inhibidor MEK y una segunda línea de inmunoterapia supondría una cantidad tremendamente superior a la de financiar un aparato de dermatoscopia digital y el gasto del personal durante 2-3 años.

5.4.2. Melanomas detectados en pacientes en seguimiento por múltiples nevus melanocíticos.

Los pacientes con múltiples nevus, sobre todo si son atípicos, suponen en muchas ocasiones un reto diagnóstico para el clínico, tanto por detectar qué lesiones pueden ser susceptibles de extirpación en el momento de la primera consulta, como para el seguimiento de las mismas en el contexto de numerosas lesiones con diferentes patrones. Como ya se ha comentado, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollo de MM, de manera especial los que tienen un número mayor de 100 nevus melanocíticos o presentan nevus atípicos⁶⁰. Este hecho sumado a la dificultad de su seguimiento clínico en las consultas de dermatología general hace que sean el prototipo de pacientes que se derivan a la CLP. La filosofía de las CLP del Hospital Universitario La Paz y del Hospital Universitario Infanta Sofía es el diagnóstico precoz de lesiones con cambios que supongan ganancia de atipia en pacientes con múltiples nevus y/o alto riesgo de MM. De esta manera se puede hacer detección precoz de melanomas incipientes antes de que haya aparecido alguna lesión claramente ya sospechosa con la clínica.

En el periodo 1998-2013 se extirparon 118 MM en las CLP de los dos hospitales del estudio en pacientes derivados exclusivamente por tener múltiples nevus melanocíticos (tabla 4.9), 30 en su primera visita a la CLP y 88 durante su seguimiento (datos no mostrados). Este subgrupo de melanomas suponen el 10.25% del total la serie y el 37.11% de los MM diagnosticados en CLP. Este elevado número de melanomas en una población relativamente minoritaria respecto a la población general es otro dato a favor para justificar la utilidad de las CLP.

Por una parte, hubo 30 MM detectados en primera visita (8 sin evidencia de visita previa reciente y 22 con visita previa reciente) (datos no mostrados). De rutina, la consulta se inicia con una anamnesis dirigida a cambios en lesiones previas o a la aparición de lesiones nuevas y posteriormente se realiza exploración física completa y se valoran con dermatoscopia la mayor parte de las lesiones pigmentadas. El pilar de la vigilancia son los controles fotográficos basales para lo que actualmente disponemos de equipos de dermatoscopia digital que nos permiten la toma de fotografías corporales y de las lesiones que el clínico considere de interés mantener en seguimiento. En estos controles el paciente se queda sólo con la ropa interior y esto permite una exploración completa de zonas poco accesibles en una revisión rutinaria. Este proceso precisa de un tiempo de consulta adecuado para poder explorar de manera óptima a los pacientes.

Por otro lado, se detectaron 88 MM durante el seguimiento. En las revisiones la consulta sigue el mismo protocolo de trabajo pero en este caso se realiza comparación de las fotografías tanto corporales como dermatoscópicas lo que permite detectar lesiones nuevas o cambios en lesiones problemáticas por su atipia clínica asociada a inestabilidad temporal. Por supuesto, siempre se acompaña de la anamnesis, exploración física y dermatoscópica del paciente. No se ha evaluado de manera específica en este trabajo el peso específico de cada una de estas actuaciones en la decisión de la extirpación, pero nos parece evidente que esta sistemática de trabajo facilita la detección precoz de MM en pacientes de riesgo aumentando la sensibilidad de diagnóstico.

Al revisar las características demográficas de los 118 casos, observamos que son jóvenes y varones, un perfil similar al que habíamos asociado previamente a la consulta CLP. Esto nos hace sugerir que este subgrupo de población puede ser más susceptible de “fidelizar” en el seguimiento desde una CLP, lo que va a permitir detectar cambios en ellos ya que los varones son menos tendentes a la autoexploración y a la detección por ellos mismos de cambios incipientes y de este modo, no suelen orientar el diagnóstico en ámbito no CLP. Sin embargo, las mujeres sí son más observadoras lo que podría ayudar a establecer sospecha sobre algunos de sus MM pequeños cuando consultan en otros ámbitos solicitando que se focalice la atención en esas lesiones.

El espesor medio fue fino pero hubo 2 casos con Breslow mayor de 2 mm, siendo ambos de pacientes diagnosticados en la primera visita a la CLP. Uno de estos casos pone de manifiesto la complejidad en la valoración de muchos de estos pacientes con múltiples nevus. Se trataba de un paciente de 29 años, de fototipo II y con múltiples nevus atípicos que fue derivado a la CLP por

presentar factores de riesgo tanto por su fenotipo como porque además tenía un antecedente familiar de hermana con MM. En la primera visita fue diagnosticado de 2 MM a pesar de que el paciente ni consultaba por ninguna lesión en concreto ni tampoco había notado cambios. Uno de los MM era un MN en la espalda, de Breslow 2.25 mm y de 9 mm de tamaño y el otro era un MES localizado también en la espalda de espesor 0.64 mm y que medía 6 mm. Ambas lesiones estaban en la espalda junto con numerosos nevus melanocíticos, eran de escaso tamaño pero ya invasoras y con un potencial de agresividad elevado. El hecho de que estos casos pasen desapercibidos en una consulta de DG, enfatiza la necesidad de su manejo en consultas especializadas con medios adecuados, con un mayor tiempo de consulta y llevada a cabo por personal experto.

La media de tamaño de los 118 MM estuvo en torno a 7 mm, siendo casi el 90% como máximo de 1 cm lo cual define un perfil de lesiones clínicamente muy poco expresivas con una dificultad diagnóstica implícita (figuras 5.1 y 5.2). No hubo ninguna lesión ulcerada y sólo 2 MN, lo que supone un 1.69% de los casos frente al 10.57% que representan en el grupo del resto de MM (tabla 4.9). Uno de estos MN es el caso comentado previamente, diagnosticado en primera visita y el otro es el de una mujer de 30 años en seguimiento en la CLP, con un MN en el brazo, de 4 mm de tamaño y de 0.7 mm de espesor. Se trataba de una lesión muy incipiente, de apenas 4 mm de diámetro, la cual se pudo sospechar con ayuda de cambios en las fotografías y en el contexto de la exploración exhaustiva del paciente.

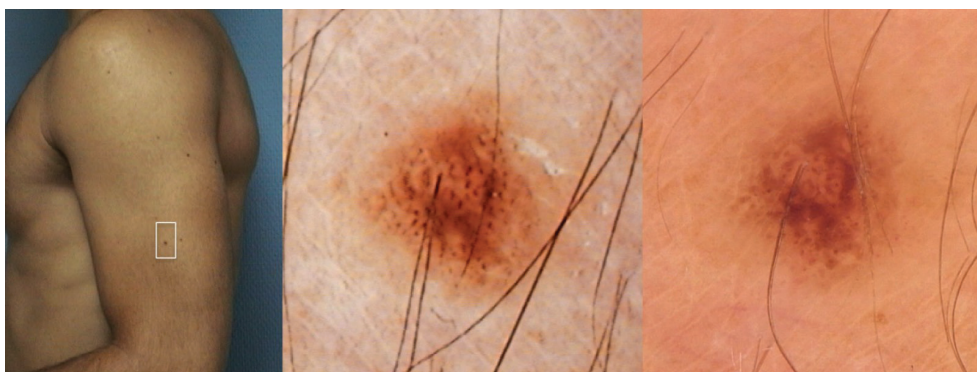


Figura 5.1. Varón de 31 años con antecedente de melanoma nevoide, en seguimiento en CLP. Se detectó una lesión de escasos milímetros en el brazo izquierdo con cambios evolutivos en la dermatoscopia y ganancia de un sutil retículo negativo por lo que se decidió su extirpación. El resultado histológico fue de MES de Breslow 0.3 mm.



Figura 5.2. Dos casos de lesiones de pocos milímetros diagnosticadas en la CLP. A) Mujer de 22 años, en la que en la primera visita en CLP destacó una lesión lumbar con policromía, marcada asimetría estructural y puntos azul gris en pimienta, altamente sospechosa de MM (MES 0.55 mm). B) Mujer de 16 años, vigilada en CLP por múltiples nevus, que presentó una pequeña lesión pigmentada pretorácica que llamó la atención por su oscurecimiento en relación con las imágenes previas. En la dermatoscopia destacaba la asimetría estructural y la tonalidad azulada focal (MES, 0.2 mm).

De este subgrupo, se realizó la BSGC en 18 pacientes, teniendo la misma indicación que para el resto de ámbitos, y fue positiva en un único caso por lo que presuponemos que gracias al adelanto diagnóstico que supone controlar a estos pacientes en una unidad específica se reduce la necesidad de realización de la prueba.

En la evolución hay dos pacientes vivos con extensión, uno de ellos está en estadio III por BSGC positiva que, tras linfadenectomía y tratamiento con IFN, no ha presentado recaída posterior. El otro caso se trata de un varón de 75 años que está en estadio IV actualmente. El paciente fue derivado a la CLP para valoración por múltiples nevus y por tener un antecedente de MES en el muslo de 1.5 mm de espesor y un LM en cuero cabelludo, un perfil de paciente complejo clínicamente, prototipo de los seguidos en las CLP. Durante el seguimiento fue detectada una lesión nueva en cuero cabelludo y en el contexto de su edad y antecedentes personales, fue extirpada con el diagnóstico de MsLM de Breslow 1.50 mm. El paciente presentó recaída ganglionar y sistémica posterior y tras 4 ciclos de tratamiento con inmunoterapia con Ipilimumab, se encuentra en remisión completa (se mantiene en estadio IV).

Ninguno de estos 118 pacientes ha fallecido por melanoma, tras la actualización de datos en diciembre de 2016 (datos no mostrados), es decir, en 22 años de funcionamiento de la CLP, la incidencia de MM letal de los pacientes en seguimiento ha sido nula. Con estos resultados podemos afirmar que una vez que un paciente con múltiples nevus inicia el seguimiento en la CLP, el riesgo

de desarrollar un MM con riesgo vital se minimiza casi hasta 0, salvo en el caso que hemos querido mostrar en el que justo en su primer contacto con la CLP ya era portador de un melanoma de alto riesgo, lo que es la excepción, no la regla.

El hecho de evitar la aparición de casos de MM que evolucionen y requieran tratamiento supone un gran ahorro sanitario. Además, cada muerte potencialmente prevenible por MM causa 15 años adicionales de vida perdidos lo cual contribuye a la carga humana, social y económica de esta enfermedad¹¹. Es cierto que ese ahorro no es cuantificable porque no sabemos exactamente en cuántos casos nuestro adelanto diagnóstico ha evitado la aparición de metástasis y necesidad de tratamientos adicionales, aunque confiamos en que al menos en algunos casos habrá sido así y que el seguimiento en nuestra CLP ha sido de gran relevancia para esos pacientes.

El número de MM que aporta la CLP a la serie no es superior al de otros ámbitos, lo cual es destacable ya que la población seguida en la CLP es la de mayor riesgo del área, lo que nos lleva a plantearnos una hipótesis que justifique estos hallazgos. La filosofía de trabajo de nuestra CLP es la de extirpar lesiones “atípicas e inestables”. Está aceptado en la literatura el hecho de que la mayoría de los nevus en adultos son estables, sean atípicos o no, y que la mayoría de las lesiones inestables, atípicas o no, son benignas. Sin embargo, como se explicó al inicio de este trabajo, un porcentaje variable de nevus melanocíticos malignizan y para detectarlos tenemos que usar las herramientas que tenemos disponibles actualmente. Hay que destacar que ninguna de estas herramientas nos permite identificar los nevus con mayor capacidad de degenerar y que no hay un consenso global sobre los cambios dermatoscópicos que nos aporten un diagnóstico seguro de benignidad y malignidad^{223,278-281}.

En base a la evidencia descrita al inicio de este trabajo sobre el proceso secuencial de carcinogénesis en el que las lesiones precursoras benignas pueden evolucionar a lesiones intermedias, MM in situ y al desarrollo de un MM invasor⁹⁴, planteamos la hipótesis de que podríamos estar detectando precursores inestables todavía benignos cuando los extirpamos, pero que podrían haber iniciado ya la vía patogénica de acumulación de mutaciones genéticas y moleculares hacia la transformación en melanomas. Si en nuestra CLP extirpamos lesiones precursoras, disminuiríamos la probabilidad de aparición de melanoma en el grupo de mayor riesgo. Esto se ve apoyado por el largo tiempo de seguimiento de los pacientes de nuestra serie en los que se han diagnosticado MM sobre todo al inicio del seguimiento pero posteriormente casi no aparecen. Esto es sólo una hipótesis que tendría que ser confirmada con estudios a mayor escala y probablemente con análisis molecular de las lesiones extirpadas. El debate sobre si quitamos precursores o si hacemos sobrediagnóstico está abierto y no tenemos una respuesta con evidencia científica a día de hoy, aunque los espectaculares datos de pronóstico y supervivencia de los pacientes de nuestra CLP nos hacen ser optimistas en cuanto a nuestra actividad diaria.

5.4.2.1. Apenas hay casos de MM acrales.

En la literatura médica se ha descrito una incidencia de MLA del 3-15% en pacientes caucásicos, que varía considerablemente entre regiones²⁸². En nuestro estudio destaca que en el periodo de 16 años no haya MM acrales en los pacientes en seguimiento en la CLP.

Se ha descrito la edad avanzada y un bajo número de nevus en el cuerpo como factores independientes de riesgo para MLA, lo cual podría justificar el bajo porcentaje de MLA en la CLP²⁸³. Sin embargo, la presencia de nevus en el pie se ha asociado con la aparición de MLA y de hecho, recientemente se han descrito casos de MM acrales múltiples desarrollados sobre un nevus preexistente en sendos pacientes caucásicos con síndrome de nevus atípicos. Además, relacionaron los MLA asociados a nevus con la presencia de mutación BRAF V600E, mutación frecuente en los nevus y menos frecuentes en los MLA. Los autores planteaban que en este perfil de pacientes, la presencia de nevus acrales podría desempeñar un papel más relevante que los traumatismos en el desarrollo del MM²⁸².

Los pacientes con múltiples nevus que se encuentran en seguimiento en la CLP suelen concienciarse de la importancia de la detección precoz de cambios. Además, de manera general, los pacientes se preocupan más por las lesiones acrales ya que tienen una “mala fama popular” estando más alerta antes cambios en lesiones de estas localizaciones. No podemos determinar una causa concreta para la nula incidencia de MLA en la CLP, pero creemos que se debe a la baja incidencia de este subtipo en pacientes con múltiples nevus unido a una actitud más proactiva por parte de los pacientes ante mínimos cambios en estas localizaciones.

5.4.2.2. Ausencia casi completa de MN en seguimiento ¿qué significado tiene?

En una serie australiana el MN supuso el 14% de los MM invasores pero produjo el fallecimiento del 43% de los fallecidos de la serie, frente al MES que produjo el 56% de los casos de MM invasores y el 30% de las muertes⁴⁷. En nuestro objetivo de que nadie muera por MM, es básico por tanto conseguir que el número de MN diagnosticados sea 0 o que se acerque en lo posible a esta cifra. La incidencia de MN en los ámbitos de DG y no dermatólogos de nuestra serie coinciden con lo descrito en la literatura pero destaca el bajo porcentaje de pacientes en seguimiento en la CLP con una incidencia de MN menor del 2%.

Como se expuso en la introducción, la definición clásica de MN recoge un subtipo de MM de rápido crecimiento que aparece de novo⁶⁸ por lo que el tipo de vigilancia y seguimiento en los diferentes ámbitos no condicionaría su aparición, ya que aunque en CLP los MN fuesen más finos y pequeños seguirían siendo nodulares pero en nuestra serie hay un pequeño porcentaje de MN en este ámbito.

El MN tiene hasta en un 39% mutaciones en BRAF comparado con el 55.3% del MES²⁸⁴, y en base a este argumento se ha sugerido que el MN es menos frecuente en pacientes con múltiples nevus.

Sin embargo, no podemos obviar el mecanismo de competencia celular aplicado a la biología del melanocito por el que el melanoma ocuparía el nicho del nevus original y éste no se podría identificar en la histología⁸⁹⁻⁹¹. Si esto fuera cierto, con una actividad preventiva sobre lesiones inestables podríamos estar actuando en el desarrollo de un número importante de melanomas.

Planteamos, en este punto, una serie de preguntas sin resolver... ¿Y si los MN no fueran siempre *de novo*? El bajo porcentaje de MN en CLP nos hace sugerir la hipótesis de que, en ocasiones, pudiesen surgir desde un nevus previo o desde otra variante de MM aún de pequeño tamaño, que tendría una fase inicial de crecimiento lento con datos de atipia antes de iniciar el crecimiento vertical rápido, quizás por una mayor agresividad biológica. Esta hipótesis podría ser rebatida en base a argumentos como los de un estudio en varones mayores de 40 años, en el que relacionaron los MM de grosor >2 mm con el tipo nodular y con la falta de nevus atípicos. También asociaron los MM finos con la presencia de nevus atípicos por lo que sugerían la hipótesis de que tener nevus atípicos podría dar un mayor conocimiento y conciencia de riesgo de MM a estos pacientes, por lo que acudirían de manera más reglada a revisiones médicas²⁸⁵. Unas y otras son hipótesis que precisan para su confirmación de una amplia investigación biológica y estudios moleculares en un número elevado de pacientes.

En cualquier caso y hasta disponer de estudios que confirmen la evolución biológica de todo el espectro de las lesiones melanocíticas, los resultados de nuestra serie apoyan que el seguimiento de aquellos pacientes de riesgo y complejidad, por elevado número o atipia de sus nevus, es más ventajoso en el contexto de unidades específicas CLP.

5.4.3. Propuesta de seguimiento en CLP de pacientes de alto riesgo.

Un objetivo en la actividad diaria del dermatólogo que atiende a pacientes con múltiples nevus melanocíticos es la detección precoz del melanoma, una tarea más compleja si el paciente presenta nevus atípicos, displásicos o nevus de Clark, diferentes términos para definir a los nevus melanocíticos con dificultad para ser distinguidos del melanoma²⁸⁶. La creación de las CLP en hospitales de referencia va a ser una estrategia básica para el diagnóstico precoz de MM en pacientes de riesgo, pero también para minimizar el número de extirpaciones innecesarias de lesiones clínicamente atípicas pero biológicamente benignas.

A pesar de que desde una CLP la labor de concienciación en el autoexamen puede ser más eficaz, los MM iniciales pueden no tener hallazgos fácilmente reconocibles por los propios pacientes. Los MM iniciales pueden ser difíciles de diagnosticar incluso para dermatólogos generales sin la ayuda de las herramientas necesarias para la valoración de los cambios evolutivos²⁰⁸. Estos resultados enfatizan la importancia de una CLP en el diagnóstico precoz de MM que a su vez puede tener un impacto inmediato en la mortalidad por el mismo^{287,288}. El valor del enfoque integral con dermatoscopia manual, seguimiento con dermatoscopia digital y fotografías corporales totales en la evaluación de pacientes con alto riesgo de desarrollo de MM ha sido documentado tanto en el ámbito de la

dermatología general²⁸⁹ como en el de las CLP^{187,290}. La metodología de trabajo y los criterios para vigilar o extirpar lesiones no están del todo establecidos en el contexto de las unidades CLP.

Como paso inicial en la evaluación de estos pacientes se recomienda la identificación del patrón dermatoscópico predominante de sus nevus, definido como el patrón observado en más del 30% de las lesiones melanocíticas lo que permitirá reconocer las lesiones que difieren de este patrón. La valoración dermatoscópica de una lesión en relación a las otras del paciente reduce las lesiones extirpadas. En un estudio se extirparon el 14% de lesiones cuando se valoraba en relación al resto, respecto al 55% cuando se hacía una valoración morfológica única²⁹¹.

En pacientes con múltiples nevus se pueden diagnosticar en la visita basal, con la aproximación comparativa, alrededor de un tercio de los MM mientras que los restantes se diagnostican con la evolución temporal^{203,206}. El uso de la fotografía corporal total y el seguimiento con dermatoscopia digital mejoran la precisión diagnóstica al detectar tanto cambios morfológicos evolutivos en lesiones que no tenían hallazgos dermatoscópicos de malignidad como nuevos melanomas en pacientes de alto riesgo^{198,202,290,292}. Un trabajo comparó la monitorización con dermatoscopia digital (técnica con limitaciones por no detectar ni lesiones nuevas ni las que aparecen sobre nevus no fotografiados) con las fotografías corporales totales y esta última se asociaba con un menor número de extirpaciones y facilitaba la detección de lesiones nuevas y con cambios²⁹³. Parece que la estrategia más eficaz de seguimiento en el contexto de CLP es la combinación de ambas técnicas. En el análisis de una cohorte de pacientes de alto riesgo en la que se utilizaba la combinación de dermatoscopia digital y de fotografía corporal total, después de 10 años de seguimiento regular, casi el 40% de los MM diagnosticados correspondían a lesiones que no estaban en vigilancia dermatoscópica inicial, lo que indicó que utilizar la combinación de ambos métodos diagnósticos aumentaba la detección de MM²⁰¹.

La dermatoscopia digital permite valorar las imágenes secuenciales de los nevus en el tiempo²⁸⁶. Esta estrategia se basa en el hecho de que los nevus benignos tienden a ser estables o cambian simétricamente con el tiempo mientras que el MM hace cambios con ganancia de atipia (figura 5.3). Por ello, se emplean dos estrategias de seguimiento: a corto y a largo plazo. Por un lado, la revisión a corto plazo a los 3-6 meses, permite valorar lesiones únicas atípicas y detectar cambios sutiles^{270,286}, ya que los cambios morfológicos en este tipo de seguimiento tienen una probabilidad del 11% de ser melanomas iniciales y, en consecuencia, deben ser extirpados²⁹⁴. La dermatoscopia se muestra como una herramienta de ayuda útil en el diagnóstico de estas lesiones que clínicamente se definen como “MM incógnito”²⁷¹. El seguimiento a corto plazo permite detectar hasta el 26% de los MM en algunas series y aumenta la adherencia a los programas de monitorización^{206,295}. Por el otro lado, el seguimiento a largo plazo se recomienda para pacientes con múltiples nevus que deberían ser valorados secuencialmente cada 6-12 meses²⁸⁶. Algunos autores defienden este seguimiento como de utilidad para la detección de MM de crecimiento lento, que cambian muy lentamente durante un período de tiempo más largo, 12-24 meses^{100,270}. En el contexto de estos pacientes las visitas a corto y plazo se emplean juntos en un programa consistente en exámenes secuenciales. Además, en otro

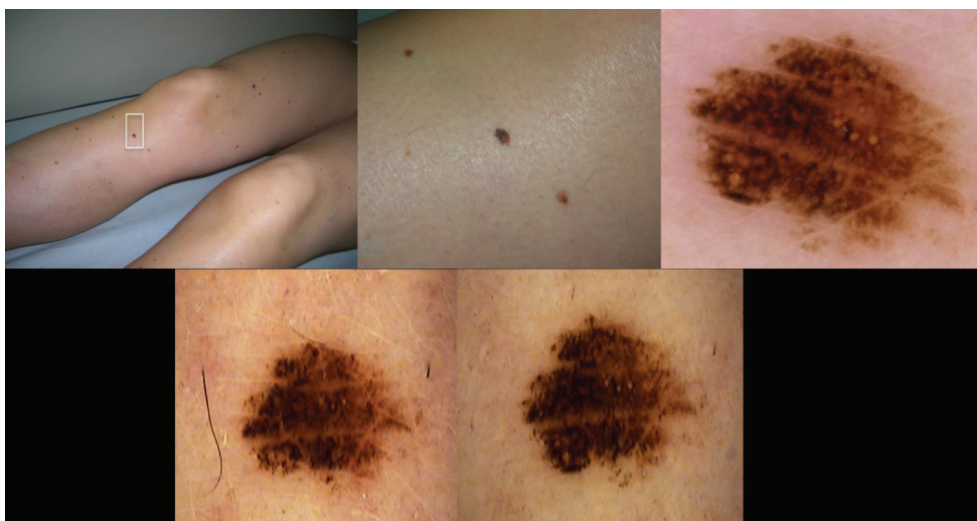


Figura 5.3. Mujer de 42 años con múltiples nevus que se encontraba en seguimiento en la CLP. Presentaba una pequeña lesión atípica de aspecto lentiginoso en tercio superior de pierna derecha. A lo largo de 2 controles dermatoscópicos se observó crecimiento progresivo y ganancia de asimetría estructural y retículo atípico (fotos inferiores correspondientes a Molemax II®) por lo que se decidió extirpar (la foto superior derecha corresponde a la lesión en el momento de la extirpación, DermLite-foto®). El resultado histológico fue MIS.

El número de lesiones que hay que monitorizar por paciente en el seguimiento es aún motivo de debate, no existiendo actualmente una recomendación reproducible. Una reciente encuesta entre los miembros de la Sociedad Internacional de Dermatoscopia (SID), determinó que sólo el 13% de los médicos archivaban imágenes de todas las lesiones del paciente. En cambio, el 86,7% seleccionaba las lesiones que archivaba y un 60% grababa menos de 10 lesiones por paciente²⁰⁶. Esto contrasta con la actividad de nuestras CLP, en las que nuestra tendencia es a grabar un mayor número de imágenes por paciente que lo descrito por la mayoría de los encuestados en el trabajo del SID. Si nuestro objetivo es detectar cambios con ganancia de atipia en lesiones, debemos tener imágenes previas que nos permitan hacer un diagnóstico ante cambios poco relevantes. Algunos autores coinciden con nosotros en que es necesario incluir un mayor número de lesiones menos atípicas en la monitorización, para poder detectar MM incipientes en la evolución³⁰⁰.

Los resultados de las diferentes CLP equipadas con dermatoscopia digital han puesto de manifiesto que los MM diagnosticados por cambios dinámicos detectados con esta técnica son más finos que los diagnosticados en la visita basal^{203,206,207}. Un estudio describió que los pacientes seguidos en una consulta especializada tienen más MM in situ (70% vs 57%) y MM invasores más finos (0.45 vs 0.82 mm) con una tasa de ulceración más baja que los pacientes que consultaban por primera vez²⁰⁸. En la serie de la CLP del Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center²⁰⁸, los pacientes en seguimiento tenían más frecuencia de MM in situ y de MM invasores más finos, con un Breslow medio de 0.61 mm, sin ulceración. Por otro lado, en la serie del Hospital Clinic²⁰² se compararon los MM diagnosticados en seguimiento con los diagnosticados en primera consulta. La mayoría de los MM diagnosticados en seguimiento no cumplían algunos de los criterios ABCD y sólo 12% cumplían los 4 criterios en

contraste con el 63.6% de los MM derivados para valoración. Los MM de seguimiento presentaban menor expresividad dermatoscópica siendo el 70% MM in situ. En el grupo de los invasores, el Br medio fue 0.55 mm, ninguno presentaba ulceración y ninguno requirió BSGC²⁰². En un estudio similar en Nueva Zelanda, se compararon los MM detectados en médicos generales con los diagnosticados en clínicas especializadas detectándose mayor porcentaje de MM in situ y menor espesor entre las clínicas habituadas al seguimiento de estos pacientes²⁹⁷. En una serie australiana de pacientes alto riesgo²⁹⁸, la monitorización con fotografía corporal total y dermatoscopia digital se asoció con el diagnóstico precoz de MM. Finalmente, un estudio en Irlanda describió un menor estadio diagnóstico en los pacientes diagnosticados de MM en la CLP en relación a los del resto de su área y los autores establecían que probablemente esto se traduciría en reducción de la mortalidad²⁹⁹. Estos datos coinciden con nuestros resultados, en los que se detectaron MM más finos en los pacientes en seguimiento en la CLP. En nuestra serie se detectaron 88 MM durante el seguimiento con un Breslow menor al de los pacientes diagnosticados en primera consulta (datos no mostrados). Los MM en seguimiento tuvieron un espesor medio de 0.27 mm frente al 0.66 mm de los de primera consulta. Por tanto, el seguimiento de pacientes de riesgo en el contexto de una CLP permite diagnosticar MM más finos y de mejor pronóstico.

En un estudio reciente para determinar si el seguimiento en la CLP era coste efectivo, los principales factores determinantes de las diferencias fueron la detección de melanoma en una etapa más precoz y una menor tasa de escisión media anual de lesiones sospechosas en la vigilancia especializada, por lo que se consideró que esta estrategia fue rentable para el manejo de individuos con alto riesgo de MM³⁰¹. En base a estos datos, parece que la implantación de las CLP en hospitales de referencia ganaría también argumentos en el plano puramente económico.

En conclusión, a pesar de que el acceso a las CLP debe necesariamente limitarse a pacientes de mayor riesgo y/o más difícil vigilancia, este subgrupo puede beneficiarse de un adelanto diagnóstico crucial para su pronóstico. Muchas de las lesiones que se detectan en seguimiento son particularmente complejas de diagnosticar al tener escasos datos clínicos y dermatoscópicos que sugieran malignidad. La incidencia y buena evolución de los MM del grupo de pacientes de la CLP en nuestra serie, nos parecen argumentos de peso para justificar el seguimiento de los pacientes de riesgo en el contexto unidades especializadas.

Para finalizar, queremos volver a la editorial de Bernard Ackerman que comentábamos al inicio de este trabajo, y citar su frase: *“Con grandes esperanzas y convicciones firmes, ningún paciente debería seguir muriendo por melanoma”*¹. En nuestra opinión, la ausencia de eventos problemáticos en nuestros pacientes en seguimiento en las CLP nos hacen mantener la convicción de que vamos por el buen camino para conseguir que, al menos en la población de riesgo que realiza seguimiento, la mortalidad por melanoma llegue a ser un evento cada vez más excepcional.

6. CONCLUSIONES

Desde el año 2011 han aparecido nuevas terapias para el tratamiento del melanoma avanzado, que aunque resultan esperanzadoras para algunos pacientes, aún no han logrado producir un beneficio a largo plazo en la mayoría de los casos. Por ello, a día de hoy, parece que tanto la prevención primaria, como la secundaria en forma de diagnóstico precoz, son las mejores estrategias para disminuir la mortalidad por este cáncer. En esta serie hemos pretendido valorar si la detección en función de diferentes ámbitos médicos de diagnóstico, especialmente en la Consulta de Lesiones Pigmentadas, puede tener repercusión en la mortalidad:

1. En el periodo de 16 años revisado en este trabajo, se evidencia un aumento progresivo en el número de melanomas cutáneos primarios extirpados en la antigua área sanitaria V de la Comunidad Autónoma de Madrid, que fueron analizados en los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital La Paz y del Hospital Universitario Infanta Sofía. Este aumento se debe sobre todo a melanomas finos invasores y melanomas in situ en todos los ámbitos de diagnóstico.
2. Se evidencia una disminución significativa en el tamaño medio y en el espesor de los melanomas a nivel global en la evolución de la serie. Creemos que diversos factores han podido contribuir a estos hallazgos favorables: por una parte, el refuerzo de las campañas informativas con una mayor concienciación de la población, y por otra, la mejor formación de los facultativos para el diagnóstico de melanoma y la consolidación de las CLP del área V de la Comunidad de Madrid.
3. A pesar de la disminución en el espesor medio de las lesiones, la mortalidad de los melanomas cutáneos primarios extirpados en la antigua área sanitaria V de la Comunidad Autónoma de Madrid no ha disminuido en cifras absolutas. Esto se debe probablemente a la estabilidad en el número absoluto de melanomas gruesos en los pacientes de mayor edad. La tasa de supervivencia a los 5 años de nuestra serie es del 87%, que se corresponde con la descrita en series similares de nuestro entorno. Estos datos deberían ser reevaluados en un estudio a más largo plazo, que permitiera establecer un periodo de seguimiento más amplio con un mayor número de pacientes.
4. Debido a que la mayor parte de la mortalidad de la serie se concentra en la población mayor de 60 años, debería hacerse un mayor hincapié en este grupo de edad en las campañas poblacionales de diagnóstico precoz. En aquellos casos que asocien factores de riesgo o dificultad para el seguimiento, se debería considerar valorar su derivación a la Consulta de Lesiones Pigmentadas.
5. Los tres ámbitos analizados, que comprendían los no dermatólogos, los dermatólogos generales y la CLP, presentan un perfil muy diferente en cuanto a las lesiones que diagnostican. Los melanomas diagnosticados en las CLP fueron más finos, con menor incidencia de ulceración y menor estadio al diagnóstico, siendo éstas las tres variables que resultaron significativas en el análisis multivariante de la supervivencia. Esto conlleva evidentes diferencias en cuanto a la evolución de los pacientes diagnosticados en este entorno.
6. Dentro del grupo de los melanomas finos invasores, la CLP permite diagnosticar melanomas más finos y pequeños. Por tanto, estas lesiones tienen un mejor pronóstico cuando se diagnostican en

este ámbito, a pesar de ser un subgrupo en el que marcar diferencias es más complicado por tener ya de por sí una mejor evolución.

7. La CLP puede haber tenido un papel fundamental en aquellos pacientes cuyo melanoma había pasado desapercibido en otro ámbito, con un 10% de los MM de la serie diagnosticados en estas circunstancias, lo que pone de relieve la labor de la consulta especializada. La omisión diagnóstica del ámbito no-CLP es muy relevante en los casos con un perfil clínico de mal pronóstico, habiendo incluso fallecimientos por MM en este grupo. Creemos que la metodología de trabajo rutinario establecida en las CLP tiene una repercusión práctica en el diagnóstico precoz, permitiendo detectar lesiones sospechosas con mayor sensibilidad que en otros ámbitos.
8. Destaca la excelente evolución del grupo de pacientes de alto riesgo con múltiples nevus melanocíticos seguidos en las CLP, en los que se ha evidenciado una mortalidad del 0%. Esto es un dato de la calidad asistencial que aporta este medio especializado, y justifica el gasto que pueda costar su implantación y mantenimiento, en comparación con los años de vida perdidos y el coste sanitario que puede llegar a suponer un único caso de melanoma metastásico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman AB. No one should die of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(1):115–6.
2. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC, Geller AC, Swetter SM, et al. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions. Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):599.e1-599.e12.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
4. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer.* 2015;121(11):1827–37.
5. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):3–9.
6. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790–801.
7. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE--an evolving concept in the early detection of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1032–4.
8. Geller AC, Clapp RW, Sober AJ, Gonsalves L, Mueller L, Christiansen CL, et al. Melanoma epidemic: an analysis of six decades of data from the connecticut tumor registry. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4172–8.
9. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2014;383(9919):816–27.
10. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1666–74.
11. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: the time is now. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):460–80.
12. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):11–9.
13. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):355–61.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
15. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2179–90.
16. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):10–25.
17. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(9):1170–8.

18. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318–28.
19. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-De-Misa R, et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(9):789–99.
20. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(7):411–8.
21. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: Current status (2007-2013) and future directions. Part II. Screening, education and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):611.e1-611.e10.
22. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal “thin” malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg*. 1988;208(2):150–61.
23. Day Jr CL, Mihm Jr MC, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness. An appraisal of “thin” level IV lesions. *Ann Surg*. 1982;195(1):30–4.
24. Clarke TJ, Humphreys S, Fletcher A, McLaren KM, Smith NP, Stevens A. A nationwide survey of observer variation in the diagnosis of thin cutaneous malignant melanoma including the MIN terminology. CRC Melanoma Pathology Panel. *J Clin Pathol*. 1997;50(3):202–5.
25. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):603–8.
26. Halpern AC, Marghoob AA. Thin melanoma: Still “excellent prognosis” disease? *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3651–3.
27. Lyth J, Hansson J, Ingvar C, Naredi P, Stierner U, Wagenius G, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark’s level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):779–86.
28. Bagaria SP, Ray PS, Joseph RW, Heckman MG, Rawal B, Gray RJ, et al. Ultrathin primary is a marker for worse prognosis in lymph node-positive cutaneous melanoma. *Cancer*. 2013;119(10):1860–7.
29. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4387–93.
30. Goydos JS. Who should be offered a sentinel node biopsy for melanoma less than 1 mm in thickness? *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4385–6.
31. Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez AO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. Estudio descriptivo de costes en melanoma cutáneo de diferentes estadios. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;22:pii: S0001-7310(16)30329-5.

32. Martínez-Menchón T. Evaluación del coste económico de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):201–7.
33. Murali R, Scolyer R a., Thompson JF. Can we better identify thin cutaneous melanomas that are likely to metastasize and cause death? *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3310–2.
34. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer.* 2003;98(6):1223–31.
35. Gimotty P a., Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1129–34.
36. Gimotty PA, Guerry D. Prognostication in thin cutaneous melanomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1758–63.
37. Gimotty PA, Guerry DP, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on cancer staging. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3668–76.
38. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3660–7.
39. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1462–7.
40. Murali R, Haydu LE, Long G V, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon K, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1782–9.
41. Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, Russell MC, Dhillon N, Amaria RN, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):175–83.
42. Whiteman DC, Baade PD OC. More people die from thin melanomas (≤ 1 mm) than from thick melanomas (> 4 mm) in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):1190–3.
43. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol.* 2002;138(5):609–14.
44. Grange F, Barbe C, Aubin F, Lipsker D, Granel-Brocard F, Velten M, et al. Clinical and sociodemographic characteristics associated with thick melanomas. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1370.
45. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Darvishian F, Shapiro RL, Berman RS, et al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanomas over 35 years. *Cancer.* 2008;113(12):3341–8.

46. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1551–8.
47. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):568–75.
48. Shaikh WR, Xiong M, Weinstock M a. The contribution of nodular subtype to melanoma mortality in the United States, 1978 to 2007. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):30–6.
49. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: Patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5):694–701.
50. Saura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management. *Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome*. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):395–407.
51. Saura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management. *Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling*. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):411–20.
52. Njauw CNJ, Kim I, Piris A, Gabree M, Taylor M, Lane AM, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One*. 2012;7(4):e35295.
53. Markovic SN, Erickson L a, Rao RD, Weenig RH, Pockaj B a, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):364–80.
54. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28–44.
55. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin*. 2012;30(3):363–8.
56. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(20):1507–15.
57. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*. 2000;82(9):1593–9.
58. Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2007;46(12):1253–7.
59. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120(5):1116–22.

60. Thompson JF, Scolyer R a, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):687–701.
61. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk factors for melanoma by body site for whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1241–4.
62. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2669–75.
63. Usher-Smith J, Kassianos A, Emery J, Abel G, Teoh Z, Hall S, et al. Risk prediction models for melanoma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(8):1450–63.
64. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(11):806–12.
65. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3172–7.
66. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer*. 2009;124(4):937–44.
67. Newton-Bishop JA, Chang YM, Iles MM, Taylor JC, Bakker B, Chan M, et al. Melanocytic nevi, nevus genes, and melanoma risk in a large case-control study in the United Kingdom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2043–54.
68. Clark W, From L, Bernandino E, Mihm M. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705–27.
69. Soon SL, Solomon AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington C V. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):183–8.
70. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res*. 1998;8(2):181–6.
71. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(6):923–36-40.
72. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligno. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(9):757–75.
73. Hernández A, Torrelo A. Últimos datos sobre el riesgo de malignización de los nevus melanocíticos congénitos : el debate sobre el tratamiento continúa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(3):185–9.
74. Blessing K, Evans A, Al-Nafussi A. Verrucous naevoid and keratotic malignant melanoma: a clinicopathological study of 20 cases. *Histopathology*. 1993;23(5):453–8.
75. Cockerell CJ. The pathology of melanoma. *Dermatol Clin*. 2012;30(3):445–68.
76. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):825–33.

77. Diwan AH, Lazar AJ. Nevroid melanoma. *Clin Lab Med*. 2011;31(2):243–53.
78. Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm Jr MC, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called “malignant blue nevus.” *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):316–23.
79. Requena C, Botella R, Nagore E, Sanmartín O, Llombart B, Serra-Guillén C, et al. Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(5):478–86.
80. Hu SW, Tahan SR, Kim CC. Follicular malignant melanoma: a case report of a metastatic variant and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):1007–10.
81. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Rees R, Sabel MS, Wong SL, et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):129–36.
82. Vyas R, Keller JJ, Honda K, Cooper KD, Gerstenblith MR. A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):1031–9.
83. Sánchez Yus E, Herrera M, Simón RS, Requena L. Pero... ¿hubo alguna vez una clasificación de Clark de los melanomas? *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(1):19–30.
84. Duncan LM. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(3):501–13.
85. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma : an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239–71.
86. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(5):879–97.
87. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681–96.
88. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, Lobo AZC, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):54–8.
89. Pizarro Á. ¿En qué casos debemos ofrecer un seguimiento con dermatoscopia digital? *Piel*. 2014;29(6):333–5.
90. Levayer R, Moreno E. Mechanisms of cell competition: themes and variations. *J Cell Biol*. 2013;200(6):689–98.
91. Wagstaff L, Kolahgar G, Piddini E. Competitive cell interactions in cancer: a cellular tug of war. *Trends Cell Biol*. 2013;23(4):160–7.
92. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620–4.
93. Shitara D, Nascimento M, Ishioka P, Carrera C, Alos L, Malvehy J, et al. Dermoscopy of naevus-associated melanomas. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):671–5.

94. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–36.
95. Sánchez Yus E, Herrera M, Simón RS, Requena L. La fase de crecimiento radial del melanoma cutáneo: historia, definición y posible utilidad pronóstica. *Piel*. 2010;25(1):23–31.
96. Elder DE. Pathology of Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):229–37.
97. Tejera-Vaquerizo A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(4):255–63.
98. Elder DE, Van Belle P, Elenitsas R, Halpern A, Guerry D. Neoplastic progression and prognosis in melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):336–48.
99. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo M V, López-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(2):147–54.
100. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, et al. Slow-growing melanoma : a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):267–73.
101. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):502–506.
102. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771–6.
103. Lipsker D. Growth rate, early detection, and prevention of melanoma. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1638–40.
104. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012;29(7):699–706.
105. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):298–307.
106. Pizarro Á. Modelos de diseminación del melanoma y resultado final del multicenter selective lymphadenectomy trial-I. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(2):82–5.
107. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer*. 1991;64(4):631–44.
108. Ossowski L, Aguirre-Ghiso JA. Dormancy of metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;23(1):41–56.
109. Giancotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell*. 2013;155(4):750–64.
110. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients : validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622–34.

111. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902–8.
112. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Lee Ingalls A, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer.* 1980;45(12):3012–7.
113. Weinstock MA, Morris BT, Lederman JS, Bleicher P, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 1988;119(5):559–65.
114. Terakedis BE, Anker CJ, Leachman SA, Andtbacka RHI, Bowen GM, Sause WT, et al. Patterns of failure and predictors of outcome in cutaneous malignant melanoma of the scalp. *J Am Acad Dermatol.* 2013;70(3):1–8.
115. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):1032–47.
116. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):107–13.
117. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
118. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307–17.
119. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599–609.
120. Wagner T, Meyer N, Zerdoud S, Julian A, Chevreau C, Payoux P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography fails to detect distant metastases at initial staging of melanoma patients with metastatic involvement of sentinel lymph node. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1235–40.
121. Botella-Estrada R, Escutia Muñoz B. Estadificación y seguimiento de los pacientes con melanoma: ¿qué exploraciones y a qué pacientes? *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(6):531–4.
122. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–206.
123. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635–48.
124. Levine SM, Shapiro RL. Surgical treatment of malignant melanoma: practical guidelines. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):487–501.
125. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7–17.

126. Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCready D, Melanoma Disease Site Group. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(6):413–23.
127. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la “Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears.” *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):129–42.
128. Tarhini AA. Melanoma Adjuvant Therapy. *Hematol Clin NA*. 2014;28(3):471–89.
129. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, Frohm ML, Bichakjian CK, Johnson TM, et al. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies : a primer for the practicing dermatologist. Part I : management of stage III disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):1.e1-1.e9.
130. Botella-Estrada R. Controversias sobre el interferón en el tratamiento adyuvante del melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(10):597–605.
131. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with Ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845–55.
132. Shi W. Role for radiation therapy in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):323–35.
133. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, Frohm ML, Bichakjian CK, Johnson TM, et al. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies : a primer for the practicing dermatologist. Part II : management of stage IV disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):13.e1-13.e13.
134. Chen G, Davies MA. Targeted therapy resistance mechanisms and therapeutic implications in melanoma. *Hematol Clin NA*. 2014;28(3):523–36.
135. Palathinkal DM, Sharma TR, Koon HB, Bordeaux JS. Current systemic therapies for melanoma. *Dermatologic Surg*. 2014;40(9):948–63.
136. Moschos SJ, Pinnamaneni R. Targeted therapies in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):347–58.
137. Fisher R, Puzstai L, Swanton C. Cancer heterogeneity : implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer*. 2013;108(3):479–85.
138. Dummer R, Goldinger SM, Widmer D, Dreier J, Levesque MP. To B-(RAF) or not to be. *J Invest Dermatol*. 2014;134(5):1200–1.
139. Ashworth MT, Daud AI. Combinatorial approach to treatment of melanoma. *Hematol Clin NA*. 2014;28(3):601–12.
140. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691–7.
141. Polkowska M, Czepielewska E, Kozowska-Wojciechowska M. Drug combinations as the new standard for melanoma treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(12):1–11.

142. Curl P, Vujic I, Veer LJ Van, Ortiz-urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One*. 2014;9(9):e107255.
143. DiFronzo L a, Wanek L a, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):705–11.
144. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*. 2003;97(3):639–43.
145. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*. 2005;294(13):1647–54.
146. Echeverría B, Botella-Estrada R, Serra-Guillén C, Martorell A, Traves V, Requena C, et al. Riesgo aumentado del desarrollo de un segundo melanoma cutáneo primario sobre un nevo en pacientes diagnosticados previamente de melanoma cutáneo primario sobre nevo. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(8):710–6.
147. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201–17.
148. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v126–32.
149. Macbeth F, Newton-Bishop J, O'Connell S, Hawkins JE. Melanoma: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h3708.
150. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong S-J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1924–33.
151. Koskivuo I, Kempainen J, Giordano S, Seppänen M, Veräjänkorva E, Vihinen P, et al. Whole body PET/CT in the follow-up of asymptomatic patients with stage IIB-IIIB cutaneous melanoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(11):1355–9.
152. Leiter U, Eigentler TK, Forschner A, Pflugfelder A, Weide B, Held L, et al. Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma : Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):311–5.
153. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A global review of melanoma follow-up guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):18–26.
154. Collins MM, Secrest AM, Ferris LK. Screening for melanoma. *Melanoma Res*. 2014;24(5):428–36.
155. Terushkin V, Halpern AC. Melanoma early detection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(3):481–500.
156. Linos E, Katz KA, Colditz GA. Skin Cancer-The Importance of Prevention. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1435–6.

157. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;76(1):129–139.e10.
158. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012;118(21):5395–402.
159. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):201–11.
160. Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin cancer screening in Germany. Documenting melanoma incidence and mortality from 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(38):629–34.
161. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008158.
162. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC, Wolf LL, Gilchrist BA, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol*. 2007;143(1):21–8.
163. Farber MJ, Heilman ER, Friedman RJ. Dysplastic Nevi. *Dermatol Clin*. 2012;30(3):389–404.
164. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The “dysplastic” nevus. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):103–15.
165. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J, Geronemus RG, Rogers GS. Atypical (dysplastic) nevi: outcomes of surgical excision and association with melanoma. *JAMA dermatology*. 2013;149(8):928–34.
166. Newton JA. The dermatologist’s approach to moles, what to look for and when to act. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1993;2(1):87–93.
167. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, et al. Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J cancer*. 1996;68(3):317–24.
168. Borsari S, Longo C, Piana S, Moscarella E, Lallas A, Alfano R, et al. When the “ugly duckling” loses brothers, it becomes the “only son of a widowed mother”. *Dermatology*. 2015;231(3):222–3.
169. Inskip M, Magee J, Weedon D, Rosendahl C. When algorithms falter: a case report of a very small melanoma excised due to the dermatoscopic “ugly duckling” sign. *Dermatol Pract Concept*. 2013;3(2):59–62.
170. Pellizzari G, D JMM, Weedon D, Rosendahl C. A tiny invasive melanoma : a case report with dermatoscopy and dermatopathology. *Dermatol Pr Concept*. 2013;3(2):49–51.
171. Grant-kels JM, Bason ET, Grin CM. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(4):539–48.
172. Hermes HM, Sahu J, Schwartz LR, Lee JB. Clinical and histologic characteristics of clinically unsuspected melanomas. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):324–30.
173. Salerni G, Alonso C, Gorosito M, Fernández-Bussy R. Seborrheic keratosis-like melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):S53–5.

174. Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5 Pt 1):731–4.
175. Marghoob AA, Changchien L, DeFazio J, Dessio WC, Malvey J, Zalaudek I, et al. The most common challenges in melanoma diagnosis and how to avoid them. *Australas J Dermatol*. 2009;50(1):1–13.
176. Johr RH. Pink Lesions. *Clin Dermatol*. 2002;20(3):289–96.
177. Detrixhe A, Libon F, Mansuy M, Nikkels-Tassoudji N, Rorive A, Arrese JE, et al. Melanoma masquerading as nonmelanocytic lesions. *Melanoma Res*. 2016;26(6):631–4.
178. Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL. Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Semin Oncol*. 1982;9(4):442–7.
179. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985;35(3):130–51.
180. Tsao H, Bhushan R, Begolka WS. Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015;717–23.
181. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*. 1998;197(1):11–7.
182. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ*. 1990;301(6759):1005–6.
183. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown R a. C. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1994;130(1):48–50.
184. McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions. A comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(1):22–6.
185. Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW, Gottlieb GJ, Bart RS, Rigel DS, et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(1):44–8.
186. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust*. 1997;167(4):191–4.
187. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):706–14.
188. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):719–35.
189. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis : 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):301–16.
190. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1990;126(6):763–6.

191. Malvehy J, Puig S. Principios de dermatoscopia. CEGE, editor. 2009.
192. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):509–13.
193. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159–65.
194. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1343–50.
195. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma : a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669–76.
196. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Daidone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):481–6.
197. Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Can Fam Physician*. 2012;58(7):740–5, e372-8.
198. Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1270–7.
199. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol*. 1996;132(10):1178–82.
200. Argenziano G, Albertini G, Castagnetti F, De Pace B, Di Lernia V, Longo C, et al. Early diagnosis of melanoma: what is the impact of dermoscopy? *Dermatol Ther*. 2012;25(5):403–9.
201. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):836–45.
202. Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. *Arch Dermatol*. 2011;147(5):549–55.
203. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. Selection of patients for Long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):257–64.
204. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):e17–27.

205. Weatherhead SC, Lawrence CM. Melanoma screening clinics: are we detecting more melanomas or reassuring the worried well? *Br J Dermatol*. 2006;154(3):539–41.
206. Moscarella E, Tion I, Zalaudek I, Lallas A, Kyrgidis A, Longo C, et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):247–51.
207. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms K-M, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):980–5.
208. Kovalyshyn I, Dusza SW, Siamas K, Halpern AC, Argenziano G, Marghoob AA. The impact of physician screening on melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2011;147(11):1269–75.
209. Geller AC, Johnson TM, Miller DR, Brooks KR, Layton CJ, Swetter SM. Factors associated with physician discovery of early melanoma in middle-aged and older men. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):409–14.
210. Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):967–74.
211. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):607–12.
212. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):607–12.
213. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(1):17–23.
214. Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK, Johnson TM. Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristics, and patient characteristics. *Cancer*. 2002;95(7):1562–8.
215. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG, Katz J, et al. Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000;89(2):342–7.
216. Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA*. 1999;281(7):640–3.
217. Argenziano G. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1877–82.
218. Fisher NM, Schaffer J V, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):393–406.

219. Pennie ML, Soon S, Risser J, Veledar E, Culler SD, Chen SC. Melanoma outcomes for Medicare patients: association of stage and survival with detection by a dermatologist vs a nondermatologist. *Arch Dermatol*. 2007;143:488–94.
220. Roetzheim RG, Lee J-H, Ferrante JM, Gonzalez EC, Chen R, Fisher KJ, et al. The influence of dermatologist and primary care physician visits on melanoma outcomes among Medicare beneficiaries. *J Am Board Fam Med*. 2013;26(6):637–47.
221. Aneja S, Aneja S, Bordeaux JS. Association of increased dermatologist density with lower melanoma mortality. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):174–8.
222. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust a E. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):33–47.
223. Puig S, Malvehy J. Monitoring Patients with Multiple Nevi. *Dermatol Clin*. 2013;31(4):565–77.
224. Menzies SW. On reducing the need to excise nevi. *Arch Dermatol*. 2011;147(1):105–6.
225. Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartralot R, Bel S, et al. Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: effect of prevention or consequence of immigration? *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):422–6.
226. Fernández-Canedo I, Rivas-Ruiz F, Fúnez-Liébaná R, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M. Epidemiología del melanoma en una población multicultural mediterránea. *Piel*. 2014;29(7):401–5.
227. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R, Márquez-Rodas I, Parra-Blanco V, Escat-Cortés JL. Cambios epidemiológicos en el melanoma cutáneo: estudio retrospectivo de 969 casos (1996-2010). *Rev Clin Esp*. 2013;213(2):81–7.
228. Marcoval J, Moreno a., Torras a., Baumann E, Graells J, Gallego MI. Evolución del melanoma maligno cutáneo en los últimos 19 años en un hospital terciario de la cuenca mediterránea. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(6):464–8.
229. Vilar-Coromina N, Vilar-Coromina N, Vilardell L, Cano A, Marcos-Gragera R, Marcos-Gragera R. Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994-2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz? *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(6):561–3.
230. Thörn M, Pontén F, Johansson AM, Bergström R. Rapid increase in diagnosis of cutaneous melanoma in situ in Sweden, 1968-1992. *Cancer Detect Prev*. 1998;22(5):430–7.
231. Roder DM, Luke CG, McCaul KA, Esterman AJ. Trends in prognostic factors of melanoma in South Australia, 1981-1992: implications for health promotion. *Med J Aust*. 1995;162(1):25–9.
232. Lee JA. The systematic relationship between melanomas diagnosed in situ and when invasive. *Melanoma Res*. 2001;11(5):523–9.
233. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GRC, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control*. 2006;17(1):21–7.

234. Marcos-Gragera R. ¿Está aumentando el cáncer cutáneo en nuestro país? *Piel*. 2012;27(6):295–9.
235. Arranz Sánchez DM. Melanomas en el Hospital La Paz (1990-2004): Impacto de la Consulta de Lesiones Pigmentadas en el diagnóstico precoz. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2007.
236. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005;103(3):616–24.
237. Davis KL, Mitra D, Kotapati S, Ibrahim R, Wolchok JD. Direct economic burden of high-risk and metastatic melanoma in the elderly: evidence from the SEER-Medicare linked database. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(1):31–41.
238. Baade PD, English DR, Youl PH, McPherson M, Elwood JM, Aitken JF. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. *Arch Dermatol*. 2006;142(11):1422–7.
239. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP, McAvoy B. Nodular melanoma. No longer as simple as ABC. *Aust Fam Physician*. 2003;32(9):706–9.
240. Geller AC, Koh HK, Miller DR, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. Use of health services before the diagnosis of melanoma: implications for early detection and screening. *J Gen Intern Med*. 1992;7(2):154–7.
241. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 2010;126(2):450–8.
242. Hübner J, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Eisemann N, Noftz M, et al. Interval cancers after skin cancer screening: incidence, tumour characteristics and risk factors for cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. 2017;116(2):253–9.
243. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):605–13.
244. Nørgaard C, Glud M, Gniadecki R. Are all melanomas dangerous? *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):499–503.
245. Glusac EJ. The melanoma “epidemic”: lessons from prostate cancer. *J Cutan Pathol*. 2012;39(1):17–20.
246. Frangos JE, Duncan LM, Piris A, Nazarian RM, Mihm MC, Hoang MP, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):387–94.
247. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ*. 2005;331(7515):481.
248. Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic: more apparent than real? *Mayo Clin Proc*. 1997;72(6):559–64.
249. Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic. Is increased surveillance the solution or the problem? *Arch Dermatol*. 1996;132(8):881–4.

250. Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, et al. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: Clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):75–80.
251. Burton RC, Armstrong BK. Non-metastasizing melanoma? *J Surg Oncol*. 1998;67(2):73–6.
252. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):258–63.
253. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):281–6.
254. Flórez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? *Int J Dermatol*. 2004;43(6):405–7.
255. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI. Evolución del melanoma maligno cutáneo en los últimos 19 años en un hospital terciario de la cuenca mediterránea. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(6):464–8.
256. Fagundo E, Rodríguez-García C, Rodríguez C, González S, Sánchez R, Jiménez A. Estudio de las características fenotípicas y exposición a radiación ultravioleta en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(8):599–604.
257. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):50–6.
258. Cifras de población de la Comunidad de Madrid. [Internet]. http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177011&menu=resultados&idp=1254734710990. [cited 2017 Jan 10].
259. Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Bakos RM, Bergman W, Blum A, et al. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):212–9.
260. De las Heras ME., Masqués A, Ledo E, Nuñez M, Rocamora A, Ledo A. Changing epidemiologic characteristics of melanoma: 1978-1994. In: Abstracts 4th Congress of the European Academy of Dermatology. 1995. p. S99.
261. Seidler AM, Pennie ML, Veledar E, Culler SD, Chen SC. Economic burden of melanoma in the elderly population: population-based of the Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER): Medicare Data. 2010;146(3):249–56.
262. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–89.
263. Roustán Gullón G. Melanoma cutáneo: estudio de sus características clínico-patológicas y de los factores pronósticos. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.
264. Galceran J, Uhry Z, Marcos-Gragera R, Borràs J, GRELL EUROCARE-5 Working Group. Trends in net survival from skin malignant melanoma in six European Latin countries. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26:S77–84.

265. Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, Vink J, Bergman W. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):22–7.
266. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Melanoma primario múltiple. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(5):414–9.
267. Manganoni AM, Farisoglio C, Tucci G, Facchetti F, Calzavara Pinton PG. The importance of self-examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous melanomas: a report of 47 cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(10):1333–6.
268. McCaul KA, Fritschi L, Baade P, Coory M. The incidence of second primary invasive melanoma in Queensland, 1982–2003. *Cancer Causes Control*. 2008;19(5):451–8.
269. Kantor J, Kantor DE. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2009;145(8):873–6.
270. Lallas A, Zalaudek I, Apalla Z, Longo C, Moscarella E, Piana S, et al. Management rules to detect melanoma. *Dermatology*. 2013;226(1):52–60.
271. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Johr R, Langford D, Puig S, et al. Dermoscopy features of melanoma incognito: Indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):508–13.
272. Napolitano M, Annessi G, Nudo M, Bono R. One of the many faces of melanoma “incognito”. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):e55–6.
273. Gerbert B, Maurer T, Berger T, Pantilat S, McPhee SJ, Wolff M, et al. Primary care physicians as gatekeepers in managed care. Primary care physicians’ and dermatologists’ skills at secondary prevention of skin cancer. *Arch Dermatol*. 1996;132(9):1030–8.
274. Andersen WK, Silvers DN. “Melanoma? It can’t be melanoma!” A subset of melanomas that defies clinical recognition. *JAMA*. 1991;266(24):3463–5.
275. Marghoob AA, Scope A. The Complexity of Diagnosing Melanoma. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):11–3.
276. Gamo R, Pampín A, Floristán U. La microscopía confocal de reflectancia en el lentigo maligno. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(10):830–5.
277. Grant-Kels JM. Clinical and histologic characteristics of clinically unsuspected melanomas. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):703–4.
278. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):467–76.
279. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2000;136(3):316–20.
280. Malvehy J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol*. 2002;20(3):297–304.
281. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):49–56.

282. Lacruz G, Cárdenas I, Carrera C, Díaz A, Puig-Butillè JA, Badenas C, et al. Multiple primary acral melanomas in two young caucasian patients. *Dermatology*. 2014;228(4):307–10.
283. Nagore E, Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Guillén C. Growth rate as an independent prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):618–20.
284. Liu W, Kelly JW, Trivett M, Murray WK, Dowling JP, Wolfe R, et al. Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):900–5.
285. Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, Layton CJ, Brooks KR, Geller AC. Melanoma in middle-aged and older men. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):397–404.
286. Salerni G, Terán T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):805–14.
287. Thomas JM, Giblin V. Cure of cutaneous melanoma. *BMJ*. 2006;332(7548):987–8.
288. Halpern AC, Lieb JA. Early melanoma diagnosis: a success story that leaves room for improvement. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(2):109–15.
289. Rademaker M, Oakley A. Digital monitoring by whole body photography and sequential digital dermoscopy detects thinner melanomas. *J Prim Health Care*. 2010;2(4):268–72.
290. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(8):998–1006.
291. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Dermoscopy of patients with multiple nevi: improved management recommendations using a comparative diagnostic approach. *Arch Dermatol*. 2011;147(1):46–9.
292. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PÅ, Lundell G, Månsson-Brahme E, Ringborg U, et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: Results of a Swedish preventive program. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2819–24.
293. Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D. Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1087–98.
294. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1583–9.
295. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):331–6.

296. Lipworth AD, Park JM, Trefrey BL, Rubin KM, Geller AC, Sober AJ, et al. Urgent access to a speciality care melanoma clinic is associated with a higher rate of melanoma detection. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1060–7.
297. Barker S, Oakley A, Rademaker M. Retrospective review of primary melanomas excised at Waikato Hospital, New Zealand, 2002-2003. *Australas J Dermatol*. 2007;48(1):14–7.
298. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho K, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk. *JAMA Dermatology*. 2014;150(8):819.
299. Field S, Deady S, Fitzgibbon J, Murphy M, Comber H. Improved malignant melanoma prognosis at a consultant-delivered multidisciplinary pigmented lesion clinic in Cork. *Ir Med J*. 2010;103(2):40–3.
300. Tschandl P, Hofmann L, Fink C, Kittler H, Haenssle HA. Melanomas vs. nevi in high-risk patients under long-term monitoring with digital dermatoscopy: do melanomas and nevi already differ at baseline? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;
301. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Mann GJ, Morton RL. Cost-effectiveness of skin surveillance through a specialized clinic for patients at high risk of melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):63–71.